

UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Departamento de Química Orgánica



**Estudios sintéticos dirigidos a la obtención de los
esqueletos de equitamina e isoschizogalina**

Paula Estévez Santoro

Santiago de Compostela, Abril 2015



UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Facultade de Química

Departamento de Química Orgánica

**Estudios sintéticos dirigidos a la obtención de los
esqueletos de equitamina e isoschizogalina**

Memoria que para optar al grado de Doctor por la
Universidad de Santiago de Compostela presenta

Paula Estévez Santoro

Santiago de Compostela, Abril de 2015



D. DOMINGO DOMÍNGUEZ FRANCISCO, CATEDRÁTICO DE QUÍMICA ORGÁNICA DE LA USC; D. ALBERTO GARCÍA SUÁREZ, PROFESOR TITULAR DE LA USC; Y Dña. CARMEN DE LA FUENTE SEIJO, DOCTORA EN QUÍMICA ORGÁNICA,

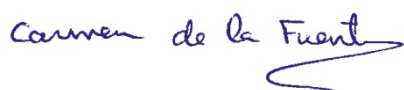
CERTIFICAN: Que la memoria adjunta titulada **“Estudios sintéticos dirigidos a la obtención de los esqueletos de equitamina e isoschizogalina”**, que para optar al grado de Doctor en Química presenta Dña. Paula Estévez Santoro, ha sido realizada bajo su dirección en los laboratorios del Departamento de Química Orgánica.

Considerando que constituye trabajo de Tesis Doctoral, autorizan su presentación en la Universidad de Santiago de Compostela.

Y para que así conste, expiden este certificado en Santiago de Compostela a 1 de Abril de 2015.

Fdo. Domingo Domínguez Francisco

Fdo. Alberto García Suárez



Fdo. Carmen de la Fuente Seijo



AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a todas aquellas personas que de algún modo contribuyeron a que este trabajo llegase a su fin.

A mi familia en primer lugar por el apoyo y el ánimo que me han dado en todos los aspectos para alcanzar mi meta.

A mi novio por su paciencia, por haber permanecido a mi lado en tantos días malos de trabajo infructuoso de investigación.

A mi amigo Pablo que ha sido mi bastón para seguir adelante año tras año, ¡qué sabios consejos me ha dado!

A los profesores Domingo Domínguez, Carmen de la Fuente y Alberto García, especialmente a Alberto ya que sin su ayuda probablemente este trabajo no sería posible. Además, también quiero hacer mención al profesor Carlos Saá y a Jesús Varela, que me acogieron en su laboratorio en los últimos meses de mi investigación.

A todos y cada uno de mis compañeros con los que he compartido tantas vivencias dentro y fuera del laboratorio, y que sin ellos esta carrera de fondo no habría sido tan grata y llevadera. Gracias a: Hugo, Fernando, Silvia, Luz, Carlos, Fermín, Paloma, Isaac, Jota, Rubén....

A Ramón y a Mencha por todos esos espectros de RMN entregados con tanta rapidez y por tener la paciencia que tienen.

Al Ministerio de Ciencia e Innovación (Proyecto CTQ 2008/03253), a la Xunta de Galicia (2007/XA084 y CN2011/054) y a la empresa farmacéutica Jansen-Cilag, S.A. (CE-146), por la financiación aportada.



ÍNDICE

PARTE I: Estudios sintéticos dirigidos a la obtención del esqueleto de equitamina

1	Introducción.....	17
1.1	Alcaloides de la familia aquammilina	23
1.2	Actividad farmacológica.....	25
1.3	Estudios sintéticos previos y reactividad.....	30
1.3.1	Aproximaciones sintéticas al esqueleto de aquammilina	33
1.3.2	Aproximaciones sintéticas al esqueleto de equitamina	41
1.3.3	Reactividad de equitamina.....	48
2	Objetivos	51
3	Resultados y discusión	55
3.1	Plan sintético	57
3.1.1	Obtención del sistema de quinolicinona y apertura del anillo	57
3.1.2	Formación del enlace C7-C16	59
3.1.3	Ciclaciones transanulares.....	62
3.2	Preparación de 3,4,6,7,12,12b-hexahidro indolo[2,3-<i>a</i>]quinolicin-2(1<i>H</i>)-ona (76).....	64
3.3	Apertura del anillo de quinolicinona	67
3.4	Reacciones de olefinación sobre la azecinona 77b	69
3.4.1	Reacciones de tipo Knoevenagel.....	69
3.4.2	Reacciones de tipo Horner-Emmons	73
3.5	Reacciones de olefinación sobre la quinolicinona 76.....	75
3.5.1	Reacciones de tipo Knoevenagel.....	75
3.5.2	Reacciones de tipo Horner-Emmons	79
3.5.3	Reacción tándem Knoevenagel-reducción	84
3.6	Apertura del sistema de quinolicina	87
3.7	Oxidación del alcohol 120 e intentos de tosilación del N indólico.....	89

3.8	Tosilación de 76 y tándem	91
3.9	Intentos de ciclación intramolecular de 121	93
4	Conclusiones.....	97
5	Parte Experimental.....	101
5.1	Procedimientos generales	103
5.2	Procedimientos experimentales.....	104
5.2.1	Preparación de 1-[2-(1 <i>H</i> -Indol-3-il)etil]-piperidin-4-ona (74).....	104
5.2.2	Preparación de 1-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]-2,3-dihidropiridin-4(1 <i>H</i>)-ona (75). 106	
5.2.3	Preparación de 3,4,6,7,12,12b-hexahidroindolo[2,3- <i>a</i>]quinolicin-2(1 <i>H</i>)-ona (76).....	107
5.2.4	Preparación de 8-hidroxi-6-oxo-1,2,4,5,6,7,8,9 octahidro-3 <i>H</i> -azecino[5,4- <i>b</i>]indol-3-carboxilato de bencilo (77a)	108
5.2.5	Preparación de 8-hidroxi-6-oxo-1,2,4,5,6,7,8,9-octahidro-3 <i>H</i> -azecino[5,4- <i>b</i>] indol-3-carboxilato de metilo (77b).....	110
5.2.6	Reacciones de tipo Knoevenagel con el carbamato 77b	112
5.2.7	Síntesis de 8-[[<i>tert</i> -butil(dimetil)silil]oxi]-6-oxo-1,2,4,5,6,7,8,9-octahidro-3 <i>H</i> -acecino[5,4- <i>b</i>] indol-3-carboxilato de metilo (106).....	116
5.2.8	Reacciones de Knoevenagel con la cetona 76	118
5.2.9	Reacciones de tipo Horner-Emmons con el carbamato 77b	119
5.2.10	Reacciones de tipo Horner-Emmons con el compuesto sililado 106	121
5.2.11	Reacciones de tipo Horner-Emmons con la cetona 76	122
5.2.12	Reacción tándem Knoevenagel-reducción sobre la cetona 76 . Síntesis de 116 y 117	127
5.2.13	Apertura del sistema de quinolicina en 117 . Obtención de 118 , 119 y 120	131
5.2.14	Preparación de 6-(dicianometil)-8-oxo-1,2,4,5,6,7,8,9-octahidro-3 <i>H</i> -azecino [5,4 <i>b</i>] indol-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (121)	135
5.2.15	Intentos de tosilación del Nitrógeno indólico en 121	137
5.2.16	Tosilación de la quinolicinona 76 y reacción tándem Knoevenagel-reducción con malononitrilo. Preparación de 125	140

5.2.17	Intentos de ciclación de 6-(dicianometil)-8-oxo-1,2,4,5,6,7,8,9-octahidro-3 <i>H</i> -azecino[5,4 <i>b</i>] indol-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (121)	143
--------	--	-----

PARTE II: Estudios sintéticos dirigidos a la obtención del esqueleto de isoschizogalina

1	Introducción	149
1.1	Los alcaloides Schizoziganos. Estructura y relevancia	149
1.2	Estudios sintéticos de los alcaloides con esqueleto de schizozigano e isoschizozigano	153
1.2.1	Transposición reductora de indoleninas a indolinas: Síntesis de strempeliopina de Hajicek.....	153
1.2.2	Aproximación al esqueleto de isoschizogamina vía Diels-Alder	154
1.2.3	Aproximaciones basadas en el sistema de ciclopentaquinolicina.....	155
1.3	Generación y utilidad sintética de aza- <i>o</i> -xililenos.....	161
2	Objetivos	169
3	Resultados y discusión	173
3.1	Análisis retrosintético del compuesto 214.....	175
3.1.1	Preparación del ácido 2-(1-pivaloil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta [<i>b</i>]piridin-4a-il) acético (220)	177
3.1.2	Preparación de 3,3a,4,5-tetrahidropirrolo[1,2- <i>a</i>]quinolin-1(2 <i>H</i>)ona (224): Ciclación de <i>N</i> -(2-(clorometil)fenil)-4-pentenamida (223).....	182
3.1.3	Preparación de la <i>N</i> -(2-(clorometil)fenil)-2-(2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1-(pivaloil)-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-4a-il)acetamida (225). Ensayos de ciclación.....	184
4	Conclusiones	189
5	Parte Experimental	193
5.1	Procedimientos generales	195
5.2	Procedimientos experimentales	195
5.2.1	2-Oxociclopentilacetato de etilo (215)	195

5.2.2	3-(2-Oxociclopentil)propanonitrilo (216)	196
5.2.3	[1-(2-Cianoetil)-2-oxociclopentil]acetato de etilo (217)	197
5.2.4	2-(1-Pivaloil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta [<i>b</i>]piridin-4a-il)acetato de etilo (219)	199
5.2.5	Ácido 2-(1-pivaloil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-4a-il) acético (220).....	200
5.2.6	1-Pivaloilhexahidro-5 <i>H</i> -7a,4a-(epoxietano)ciclopenta[<i>b</i>]piridin-9-ona (221)	201
5.2.7	<i>N</i> -(2-(Hidroximetil)fenil)-4-pentenamida (222).....	202
5.2.8	<i>N</i> -(2-(Clorometil)fenil)-4-pentenamida (223)	203
5.2.9	3,3a,4,5-tetrahidropirrol[1,2- <i>a</i>]quinolin-1(2 <i>H</i>)-ona (224)	204
5.2.10	<i>N</i> -(2-(Hidroximetil)fenil)-2-(1-pivaloil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta [<i>b</i>]piridin-4a-il)acetamida (225)	205
5.2.11	Preparación de <i>N</i> -(2-(clorometil)fenil)-2-(1-pivaloil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta [<i>b</i>]piridin-4a-il) acetamida (226a).....	206
5.2.12	Intentos de ciclación de la <i>N</i> -(clorometil)fenil)-2-(1-pivaloil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-4a-il) acetamida (226a)	207
5.2.13	Intento de ciclación de la <i>N</i> -(hidroximetil) fenil)-2-(1-pivaloil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta [<i>b</i>]piridin-4a-il) acetamida (225)	211
	ESPECTROS.....	213

Abreviaturas utilizadas:

Ac ₂ O	Anhídrido acético	M	Molar
AcOEt	Acetato de etilo	M ⁺	Ión molecular
Ar	Aromático	m/z	Relación masa/carga
Atm	Atmósferas	mg	Miligramo
Boc	¿Butoxicarbonilo	MHz	Megahertzios
°C	Grado centígrado	MeOH	Metanol
cd	Cuatriplete de dobletes	MCPBA	Ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico
CG	Cromatografía de gases	ml	Mililitros
δ	Desplazamiento químico	mmol	Milimol
d	Doblete	min	Minutos
da	Doblete ancho	ppm	Partes por millón
DCM	Diclorometano	Rdto.	Rendimiento
dd	Doble doblete	R _f	Factor de retención
DMF	Dimetilformamida	RMN	Resonancia magnética nuclear
DMSO	Dimetilsulfóxido	s	Singulete
DMT	Dimetiltriptamina	sa	Singulete ancho
dt	Doblete de tripletes	spp.	Todas las especies
dtd	Doble triplete de dobletes	t	Triplete
EM	Espectrometría de masas	t.a.	Temperatura ambiente
equiv.	Equivalentes	td	Triplete de dobletes
Et	Etilo	THF	Tetrahidrofurano
Et ₃ N	Trietilamina	TFA	Ácido trifluoroacético
g	Gramos		
h	Hora		
HMPA	Hexametilfosforamida		
Hz	Hertzio		
IE	Impacto electrónico		
IQ	Ionización química		
IR	Infrarrojo		
J	Constante de acoplamiento		
Kg	Kilogramo		
m	Multiplete		



**PARTE I: Estudios sintéticos dirigidos a la obtención
del esqueleto de equitamina**





INTRODUCCIÓN



1 Introducción

Con el nombre de aquamnilina se conoce a un grupo de alcaloides indolo monoterpénidos cuyo esqueleto básico es el representado en línea gruesa en el compuesto **2** (figura 1), y que poseen como característica diferenciadora la presencia de un enlace C7-C16.^{1,2} Algunos ejemplos destacables de este grupo son: aquamina (**1**), aquamnilina (**2**), equitamina (**3**) y corimina (**4**).

Equitamina (**3**) fue el primer alcaloide de la familia aquamnilina cuya estructura ha sido resuelta empleando espectrometría de masas, RMN y difracción de rayos X. Gracias a esto se pudieron obtener las primeras evidencias de los enlaces C7-C16 que más tarde caracterizaron a todo el grupo de compuestos.³

Como podemos apreciar, en el grupo encontramos estructuras con enlace N4-C3 (presente en **1** y **2**) y otras que poseen enlace N4-C2 (en **3** y **4**).

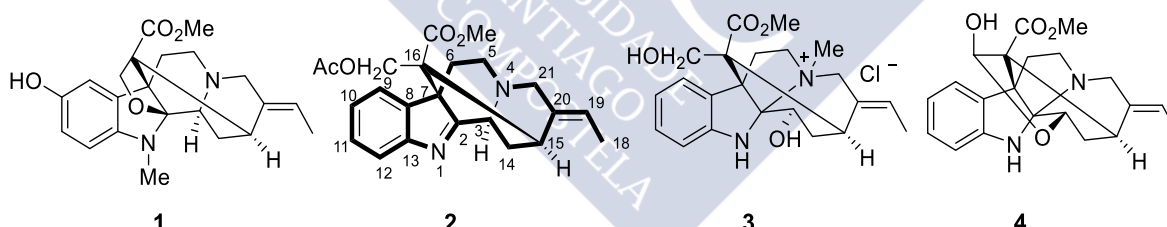


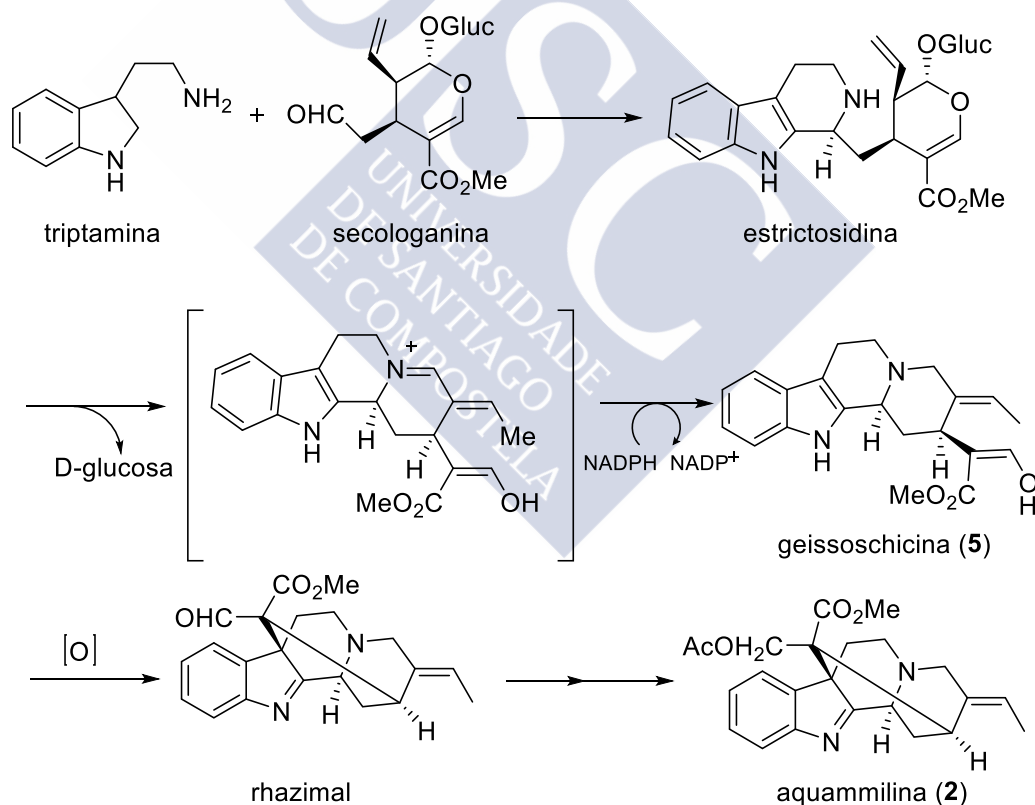
Figura 1. Alcaloides destacados del grupo aquamnilina.

¹ Ramírez, A.; García-Rubio, S. *Current Medicinal Chemistry* **2003**, *10*(18), 1891-1915.

² La numeración usada es la biogenética. Véase Men, J.; Taylor, W. *Experientia* **1965**, *21*, 508.

³ Smith, G. *Chemistry and Industry* **1961**, 1120.

Desde el punto de vista biogenético la opción más aceptada es que los alcaloides de la familia aquamnilina derivan de precursores con esqueleto corinanteína como geissoschicina (5).^{4,5,6} Como paso previo a la formación de 5 cabe destacar la formación de estrictosidina a partir de secologanina y triptamina, en un proceso catalizado por la enzima llamada estrictosidina sintasa, que marca el comienzo de la ruta biosintética. Estrictosidina experimenta a continuación una ciclación en la que se libera D-glucosa y una subsiguiente reducción del ión iminio que lleva a geissoschicina (5), que posee la estructura tetracíclica ABCD de indoloquinolicina. La formación del enlace C7-C16 mediante una ciclación oxidativa genera el alcaloide rhazimal que presenta el sistema pentacíclico ABCDE. Éste podría ser el origen biogenético de los alcaloides con enlace N4-C3, que podríamos llamar variante C/D-6/6, como en el caso de aquamnilina (2, figura 2). Los alcaloides con enlace N4-C2, que podríamos llamar variante C/D-5/7, podrían generarse a partir de los anteriores por migración [1,2] del enlace N4-C3 e hidroxilación de C3, como ocurre en equitamina (3, figura 2).



Esquema 1

⁴ Joule, J. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* Saxton, J., Ed.; Wiley: New York, **1983**, 25(4), 244.

⁵ Kisakürek, M.; Leeuwenberg, A.; Heese, M. *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*; Pelletier, S., Ed.; Wiley: New York, **1983**; capítulo 5.

⁶ Eckermann, R.; Gaich, T. *Synthesis* **2013**, 45, 2813.

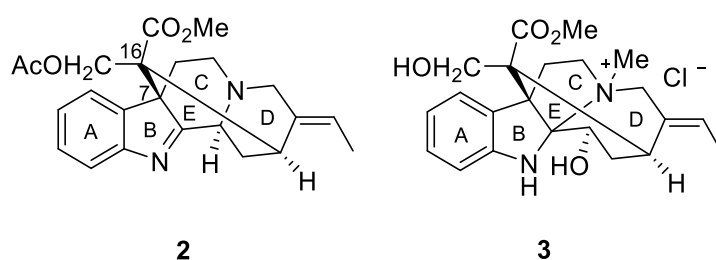


Figura 2

Estos alcaloides se unen a distintos receptores proteicos y presentan una actividad farmacológica muy variada.

Aquammina (1) y aquammilina (2), alcaloides cuyo estudio fue iniciado por Henry y Sharp⁷ en 1927 y que sería continuado por Olivier et al.⁸ treinta años después, se aislaron de las semillas del árbol *Picralima nitida*, denominado comúnmente *akuamma* por los nativos de Gold Coast (actualmente Ghana) en la costa oeste africana. Equitamina (3) se aisló de la corteza de otro árbol denominado *Alstonia scholaris*, comúnmente llamado árbol del diablo (devil's tree), que presenta numerosas propiedades medicinales. Por último, corimina (4) fue aislado de las hojas de *Hunteria zeylanica*.

La *Alstonia*, denominada así por Robert Brown en 1811,⁹ pertenece a la familia de las *Apocináceas*. Dentro de este género se encuentran cientos de especies, siendo una de ellas la *Alstonia scholaris* (también llamada quinina australiana) que cobró importancia por ser la primera fuente natural conocida de la equitamina (3).¹⁰ Posteriormente, también se ha logrado aislar de *Winchia calophylla*,¹¹ *Alstonia congensis*,¹² *A. boonei*,¹³ *A. angustifolia*,¹⁴ *A. undulifolia*¹⁵ y *A. glaucescens*.¹⁶ Las

⁷ Henry, T.; Sharp, T. *J. Chem. Soc.* **1927**, 1950.

⁸ Olivier, L.; Lévy, J.; Le men, J.; Janot, M.; Budzikiewicz, H.; Djerassi, C. *Bull. Soc. Chim. France* **1965**, 868.

⁹ Shrinath, M. *Integrative Cancer Therapies* **2010**, 9(3), 261.

¹⁰ Bacon, R.; Philipp, J. *Sci.* **1906**, 1, 1007.

¹¹ Chen, W.; Zhang, P.; Ruecker, G. *Planta Medica* **1988**, 54(5), 480.

¹² Goodson, J.; Henry, T. *J. Chem. Soc.* **1925**, 127, 1640.

¹³ Ojewole, J. *Fitoterapia* **1983**, 54(3), 99.

plantas del género *Alstonia* presentan variedad de tamaños y son tolerantes a gran diversidad de suelos y hábitats. La *Alstonia scholaris* puede alcanzar una altura de hasta 40 m y crece en lugares tan dispares como India, Filipinas, Australia y sudeste asiático. Es más común encontrarlo en zonas costeras de alta pluviosidad, a una altura de 1000 m de altitud, siendo una de sus características principales su habilidad de crecer en terrenos de poca profundidad y donde la temperatura no baja de los 8 °C.

Las plantas del género *Alstonia* son ricas en alcaloides, esteroides, triterpenoides y flavonoides. Algunos de los alcaloides presentes más importantes son alstonidina, alstovenina, clorogenina, ditamina, equicerina, equitamina (3), porfirina, reserpina, venenatina, villalstonina, pleiocarpamina, macralstonina, villalstonina, macrocarpamina, corialstonina, narelina, scholaricina y vallesamina.



Foto 1. *Alstonia scholaris*

¹⁴ Hu, W.; Zhu, J.; Hesse, M. *Planta Medica* **1989**, 55(5), 463.

¹⁵ Massiot, G.; Boumendjel, A.; Nuzillard, J.; Richard, B.; Le Men-Olivier, L.; David, B.; Hadi, H. *Phytochemistry* **1992**, 31(3), 1078.

¹⁶ Keawpradub, N.; Takayama, H.; Aimi, N.; Sakai, S. *Phytochemistry* **1994**, 37(6), 1745.



Foto 2. Hojas de *Alstonia scholaris* en Hyderabad, India

1.1 Alcaloides de la familia aquammilina

En la naturaleza existen más de cien bases indólicas que poseen esqueletos carbonados pertenecientes al grupo aquammilina. Dentro de este conjunto, encontramos nueve variantes principales que resultan de la presencia de enlaces éter adicionales y/o de la formación o rotura de enlaces en N₁ o N₄. Por ejemplo, pseudoaquammigina (**6**), picralina (**7**) o cuaternolina (**8**) (aislados de *Alstonia quaternata*) poseen un anillo extra que contiene un oxígeno enlazando las posiciones C2 y C17, C2 y C5 y C20 y C22 respectivamente.

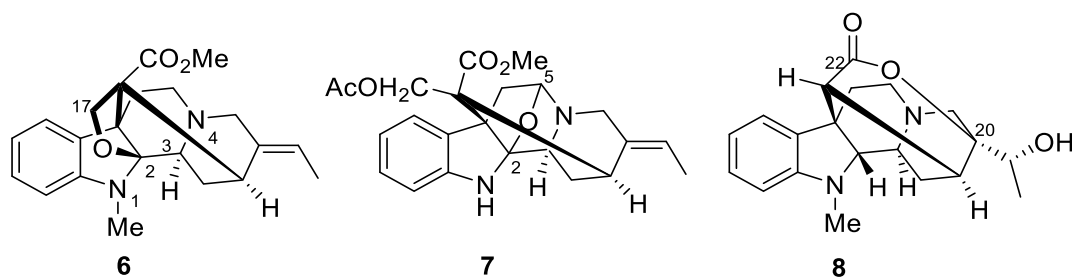


Figura 3

Recientemente se han aislado e identificado alcaloides bisindólicos en plantas pertenecientes a la familia de las *Apocináceas* tales como vingramina (**9**), aislada de *Catharanthus roseus*, y la rausutrina (**10**), aislada de *Rauwolfia sumatrana*, que incorporan subunidades de tipo aquamnilina:

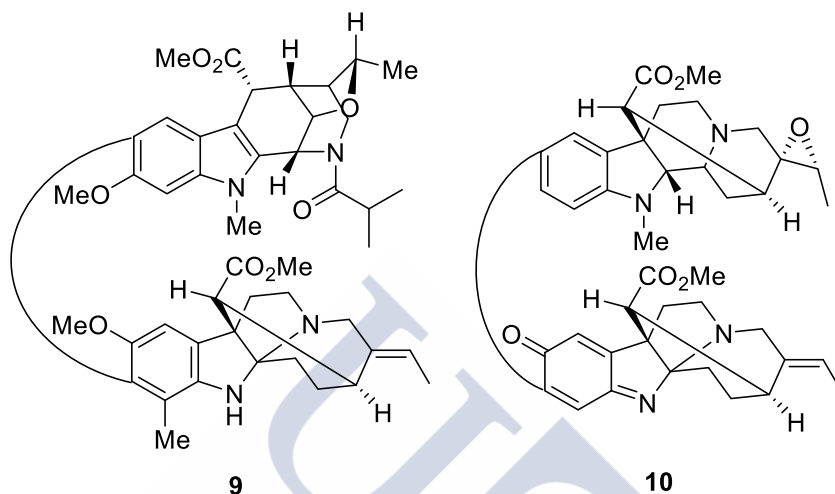


Figura 4

Además, dentro del grupo aquamnilina encontramos alcaloides con estructura de quinolina y el característico enlace C7-C16, como razimina (**11**) y lanceomigina (**12**).

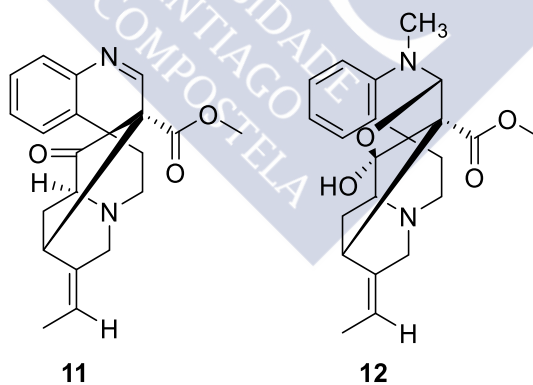


Figura 5

1.2 Actividad farmacológica

El uso de plantas de la familia de las *Apocináceas* en medicina tradicional es muy común desde hace años, en particular de especies como *Picralima nitida*, *Rhazya stricta*, *Rauwolfia sumatrana*, *Hunteria zeylanica*, y *Alstonia*. Por ejemplo, los extractos acuosos de *Picralima nitida* se usan en el este de África para el alivio del dolor;¹⁷ en Arabia Saudí las tisanas de *Rhazya stricta* se usan para helmintiasis;¹⁸ y la corteza de *Rauwolfia sumatrana* como alivio de la malaria en Filipinas.¹⁹

En el caso de *Picralima nitida* los extractos de las semillas, así como la cáscara de los frutos o de la corteza del árbol, presentan multitud de propiedades farmacológicas, como actividad antimalárica contra líneas resistentes de *Plasmodium falciparum*,²⁰ o actividad antiprotozoaria y antimicrobiana en animales. En cuanto a las semillas, se trituran para tomar de manera oral como tratamiento para la malaria y diarrea. Además, tanto las semillas como las raíces y el tallo son buenos inhibidores de la tos, así como también agentes hipoglucémicos en el tratamiento contra la diabetes.

Ezeamuzie y col.²¹ han estudiado las propiedades de los extractos del fruto encontrando que posee actividad antiparasitaria, así como también propiedades antiinflamatorias y antipiréticas.²² Además, la corteza de este mismo árbol también presenta propiedades antimicrobianas.²³

Se estudiaron también las propiedades farmacológicas que presenta la corteza de *Hunteria zeylanica*, siendo la más importante, y usada como tal en medicina

¹⁷ (a) Oliver-Bever, B. *J. Ethnopharmacol.* **1982**, 5, 1. (b) Neuwinger, H. *African Ethnobotany. Poisons and drugs*; Chapman & Hall: Weinheim, **1996**, 123.

¹⁸ Ali, B.; Al-Qarawi, A.; Bashir, A.; Tanira, M. *Phytother. Res.* **2000**, 14, 229.

¹⁹ (a) Takayama, H.; Subhadhirasakul, S.; Keawpradub, N.; Mizuki, J.; Ohmori, O.; Kitajima, M.; Aimi, N.; Ponglux, D.; Sakai, S. *Tennen Yuki Kagobutsu Toronkai Koen Yoshishu.* **1994**, 36, 541. (b) Subhadhirasakul, S.; Takayama, H.; Aimi, N.; Ponglux, D.; Sakai, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, 42, 1427.

²⁰ Iwu, M.; Klayman, D.; *Ethnopharmacol.* **1992**, 36, 133.

²¹ Ezeamuzie, I.; Ojinnaka, M.; Uzogara, E.; Oji, S. *African Journal of Medicine and Medical Sciences* **1994**, 23, 85.

²² Duwiejua, M.; Obiri, D.; Zeitlin, I.; Waterman, P. *Br. J. Pharmacol.* **1995**, 116, 360.

²³ Fakeye, T.; Itiola, O.; Odelola, H. *Phytother. Res.* **2000**, 14, 368.

tradicional, su poder antiinflamatorio.^{24a} De las hojas de este árbol se extrae el alcaloide corimina (**4**), cuyos estudios acerca de la actividad locomotora, inhibición al sueño habiendo suministrado pentobarbital y convulsiones inducidas por estricnina, picrotoxina y pentobarbital, fueron llevados a cabo en ratones.^{24b} Curiosamente, extractos obtenidos en disolventes de distintas polaridades inducían depresión y/o estimulación del sistema nervioso central; por el contrario, corimina (**4**) sólo presentaba estimulación del sistema nervioso central en el test de convulsiones inducidas en dosis de 2-15 mg/Kg.

La actividad antimicrobiana de las hojas de *Alstonia macrophylla* fue demostrada contra *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Escherichia spp.*, *Proteus spp.*, *Trichophyton spp.*, y *Microsporum spp.*^{25a} El análisis químico de los extractos mostró que los alcaloides aquammilina no estaban entre el gran número de componentes de la fracción activa. Keawpradub^{25b} confirmó la actividad antiplasmódica de las raíces de *A. macrophylla* contra *P. falciparum* cultivado en eritrocitos humanos.

La corteza de la *Alstonia scholaris* posee diversas propiedades farmacológicas: los extractos de esta planta son muy eficaces contra la malaria, dolores dentales y reumatismo; también se usa en homeopatía y, gracias a sus propiedades astringentes, es muy eficaz para el tratamiento de la diarrea crónica y disentería. Los nativos de la India actualmente la utilizan para el tratamiento de dolores intestinales, contra picaduras de serpiente y enfermedades de la piel. Además, se usa como tratamiento para la bronquitis, asma, cardiopatías y agalactia. En el pasado se utilizaron como antipalúdicos las cortezas de *Alstonia scholaris* de India y *Alstonia constricta* de Australia, las cuales se incluyeron en la edición de 1914 de la Farmacopea Británica. Por otro lado, el látex también se utiliza con fines medicinales, como por ejemplo, para curar infecciones de garganta, tos y fiebre. Además, la madera se emplea para hacer desde papel hasta los encerados de los colegios en lugares como Sri Lanka, de ahí su nombre *scholaris*.

²⁴ (a) Perry, L.; Metzger, J. Medicinal Plants of East and Southeast Asia: Attributed properties and Uses **1980**, 30. (b) Leewanich, P.; Tohda, M.; Matsumoto, K.; Subhadhirasakul, S.; Takayama, H.; Aimi, N.; Watanabe, H. *Biol. Pharm. Bull.* **1996**, 19, 394.

²⁵ (a) Chattopadhyay, D.; Maiti, K.; Kundu, A.; Chakraborty, M.; Bhadra, R.; Mandal, S.; Mandal, A. *J. Ethnopharmacol.* **2001**, 77, 49. (b) Keawpradub, N.; Kirby, G.; Steele, J.; Houghton, P. *Planta Medica* **1999**, 65, 690.

Pero sin duda, la propiedad más importante que presenta la *Alstonia scholaris* es su poder antitumoral. Se ha comprobado que el extracto alcohólico de la corteza de este árbol posee actividad en el sarcoma HS-1 en humanos. Además, es sabido que su bioactividad varía dependiendo de la estación del año en que nos encontremos. Se determinó para estudios *in vitro* de células cancerígenas cervicales, HeLa, que la actividad citotóxica era mayor en verano seguida del invierno.²⁶

El grupo de Lin^{27a} ha comprobado las propiedades hepatoprotectoras de *Alstonia scholaris* en problemas agudos en el hígado, producidos por tetracloruro de carbono, β -D-galactosamina, paracetamol, y etanol. Determinaron que se reducían los altos niveles de transaminasas al igual que la necrosis celular y la inflamación. La corteza de este mismo árbol también presenta efectos estimulantes en el sistema inmune; en concreto, la administración de extractos acuosos aumenta la actividad fagocitaria en ratones inmunodeprimidos así como también la actividad lítica del exudado peritoneal contra *E. coli*, a pesar de que no se detectaron efectos en niveles primarios de anticuerpos.^{27b}

²⁶ Jagetia, G.; Baliga, M. *Journal of Ethnopharmacol.* **2005**, *96*, 37.

²⁷ (a) Lin, S.; Lin, C.; Lin, Y.; Supriyatna, S.; Pan, S. *Am. J. Chinese Med.* **1996**, *24*, 153. (b) Iwo, M.; Soemardji, A.; Retnoningrum, D.; Sukrasno, U. *Clin. Hemorheol.* **2000**, *23*, 177.



Foto 3. *Alstonia boonei* de wild

Actividad farmacológica en alcaloides aislados

Equitamina (**3**) es el principal alcaloide de *Alstonia scholaris*. Partiendo de estudios pioneros de Mohama y Purushothaman,²⁸ Govindasamy estudió los efectos antitumorales del cloruro de equitamina aislado de la corteza de *A. scholaris*.^{29,30} La inyección subcutánea de este alcaloide durante 20 días disminuye el peso del tumor y controla los parámetros bioquímicos y de plasma en ratas Wistar con fibrosarcoma inducido con metilcolantreno. La ausencia de alteraciones en ratas normales bajo el mismo tratamiento puso de manifiesto efectos tóxicos imperceptibles. Los mismos autores han investigado los efectos citotóxicos del cloruro de equitamina en ratones

²⁸ Mohama, K.; Purushothaman, K. *J. Res. Ay. Sid.* **1983**, 4, 111.

²⁹ Kamarajan, P.; Sekar, N.; Mathuram, V.; Govindasamy, S. *Biochem.Int.* **1991**, 25, 491.

³⁰ Kamarajan, P.; Sekar, N.; Mathuram, V.; Govindasamy, S. *Med. Sci. Res.* **1995**, 23, 237.

que presentaban un tumor S-180.³¹ La administración de 5 mg/Kg del alcaloide reducía los niveles patológicos de glicoproteínas en el suero e hidroxilasas lisosomales. Para llegar a comprender el modo de acción del cloruro de equitamina, se realizó un extenso estudio de la respiración mitocondrial y celular de las células S-180 y se comprobó que en ambos procesos se veían reducidos los recursos energéticos de las células tumorales.³² Además, posee efectos citotóxicos en HeLa, HepG2, HL60, KB, células MCF-7, células Vero, en el carcinoma de ascitis de Ehrlich *in vitro*, y también es efectiva en el control del crecimiento del carcinoma de ascitis de Ehrlich en ratones. Equitamina (3) también es capaz de regular las transaminasas del plasma e hígado, las γ -glutamyl transpeptidasas del hígado, y la peroxidación lipídica, así como los niveles de glutatión en el hígado y la actividad de glutatión peroxidasa, superóxido dismutasa, y catalasa.

En 1992 el grupo de Lewin descubrió la capacidad que tenían aquammina (1) y dihidroaquammina de unirse a receptores opioides, de tipo μ y κ , en estudios de desplazamiento de análogos de encefalina.³³ Los alcaloides aquammina (1), aquammicina, pseudoaquammigina, y aquammidina se comportan como ligandos con bajas afinidades y moderada selectividad para receptores opioides de tipo μ -, δ -, κ -, y ORL₁. Como aquammina no es un opioide agonista, es decir, que no es capaz de unirse a un receptor celular, pero sus propiedades analgésicas disminuyen con naloxona, antagonista de los receptores opioides, se contempla la posibilidad de que el responsable de su actividad podría ser un metabolito.

Corimina (4), que es un alcaloide de la familia aquammilina aislado de las hojas de *Hunteria zeylanica*, aumenta la potencia convulsiva de picrotoxin, un antagonista no competitivo del receptor ácido γ -aminobutírico (GABA), y las convulsiones mediadas por el alcaloide estricnina, un antagonista competitivo del receptor de glicina.

³¹ Saraswathi, V.; Subramanian, S.; Ramamoorthy, N.; Mathuram, V.; Govindasamy, S. *Med. Sci. Res.* **1997**, *25*, 167.

³² Saraswathi, V.; Shyamala, A. Subramanian, S.; Govindasamy, S. *Fitoterapia* **1998**, *69*, 73.

³³ Lewin, G.; Lemenez, P.; Rolland, Y.; Renouard, A.; Giesencrouse, E. *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 380.

1.3 Estudios sintéticos previos y reactividad

Por razones prácticas y teniendo en cuenta el gran número y diversidad de alcaloides de la familia aquamnilina, en este apartado nos centraremos exclusivamente en los alcaloides que poseen las subestructuras representadas por aquamnilina (2) y equitamina (3):

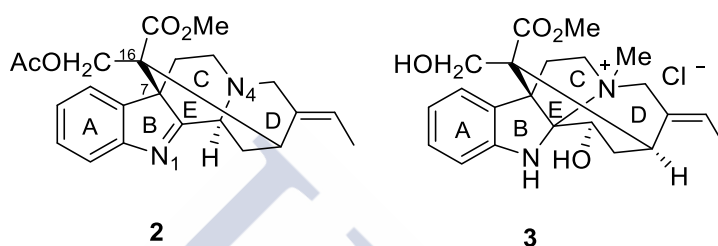


Figura 6

Desde el punto de vista estructural estos alcaloides poseen un sistema tetracíclico ABCD de anillos fusionados, y un anillo E puente formado por el enlace C7-C16. La diferencia entre la estructura de aquamnilina (2) y equitamina (3) radica en los anillos fusionados C/D-6/6 en el primero, debido al enlace N4-C3, y 5/7 en el segundo, debido al enlace N4-C2. Es importante también reconocer la presencia en ambos de la subunidad de triptamina, clave en la mayoría de los estudios sintéticos, además de las subunidades de tetrahydro-β-carbolina e indoloquinolicina que se aprecian en la estructura de la aquamnilina (2). La equitamina (3), por el contrario, incorpora los esqueletos tetracíclicos de la equibolina y azepinopirrolindol (figura 7):

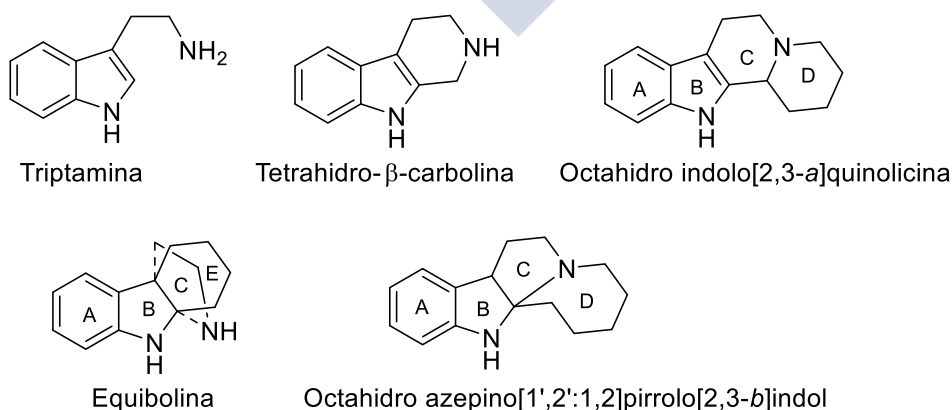
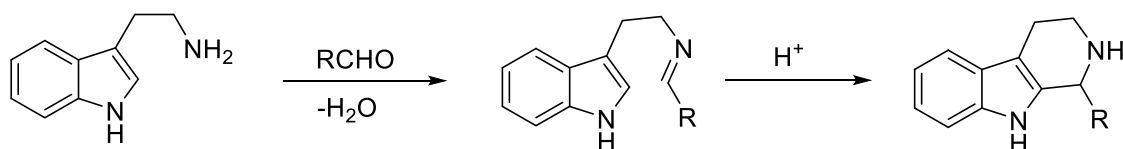


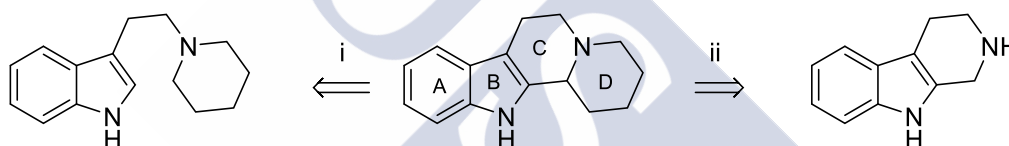
Figura 7

Las β -carbolinas se pueden preparar mediante la reacción de Pictet-Spengler en la cual,³⁴ mediante catálisis ácida, se hacen reaccionar compuestos carbonílicos con triptamina, produciéndose una reacción de sustitución electrófila aromática por ataque del ión iminio intermedio sobre la unidad de indol:



Esquema 2

Las indoloquinolicinas se han preparado a partir de dos estrategias clásicas que comprenden la aproximación ABD \rightarrow ABCD (i) y la aproximación ABC \rightarrow ABCD (ii).



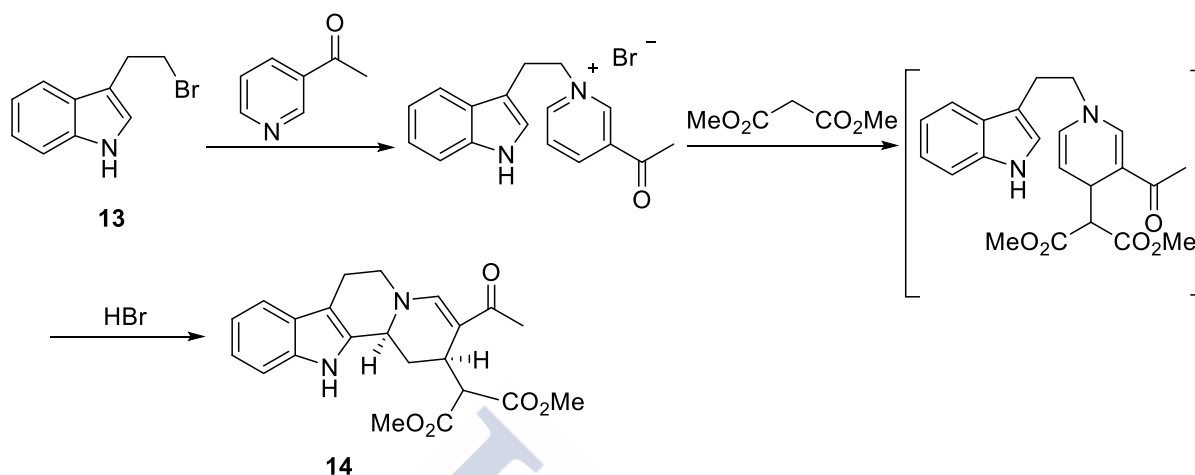
Esquema 3

En la aproximación ABD \rightarrow ABCD (i) para la formación del anillo C habitualmente se emplea una reacción de Bischler-Napieralski o una Pictet-Spengler,³⁸ a partir de derivados tricíclicos convenientemente funcionalizados. Un ejemplo de esta ruta se expone en el esquema 4, en el que se parte de 3-acilpiridina y mediante una secuencia, denominada método de Wenkert,³⁵ se llega a la indoloquinolicina **14**. En primer lugar, se lleva a cabo una condensación del bromoetilindol **13** obteniéndose una sal de piridinio a la que se adiciona dimetil malonato sódico. La dihidropiridina formada como intermedio cicla en medio ácido mediante una ciclación de Pictet-Spengler, vía protonación de la posición β de la enamina y ciclación sobre el anillo

³⁴ Seayad, J.; Seayad, A.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (4), 1086.

³⁵ Wenkert, E. *Pure & App. Chem.* **1981**, *53*(6), 1271.

aromático activado del indol. Por otro lado, cabe destacar que se han utilizado nucleófilos quirales para obtener alcaloides indólicos ópticamente activos.³⁶



Esquema 4

En la aproximación ABC→ABCD (ii) se parte de derivados de tetrahydro-β-carbolina y se forma el anillo D mediante reacciones de tipo Heck,³⁷ radicalarias,³⁸ énica,³⁹ adición de Michael,⁴⁰ fotociclación,⁴¹ Diels-Alder,⁴² RCM,⁴³ etc. Un ejemplo de esta ruta se expone en el esquema 5 en el que el aldehído **15**,⁴⁴ sintetizado a partir de triptamina, reacciona con malonato de dietilo mediante una reacción de Knoevenagel. A continuación, se desprotege el grupo *Boc*, seguido de la adición *in situ* de metil vinil cetona, lo que da lugar a dos reacciones de Michael en cascada, que originan finalmente la indoloquinolicina **16**:

³⁶ Amann, R.; Arnold, K.; Spitzner, D.; Majer, Z.; Snatzke, G. *Liebigs Ann.* **1996**, 349.

³⁷ Birman, V.; Rawal, V. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39(40), 7219.

³⁸ Takayama, H.; Watanabe, F.; Kitajima, M.; Aimi, N. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38(30), 5307.

³⁹ Tietze, L.; Wichmann, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, 31(8), 1079.

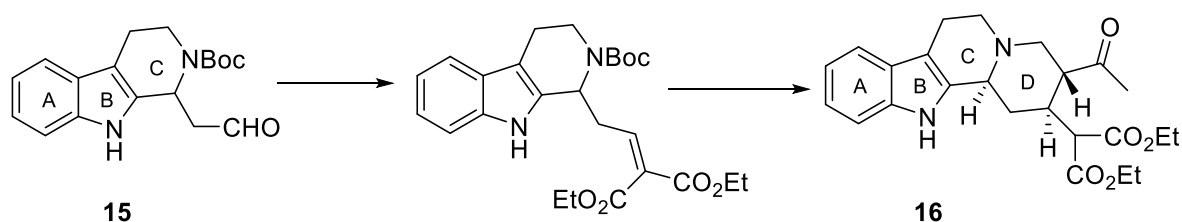
⁴⁰ Rosenmund, P.; Hosseint-Merescht, M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31(5), 647.

⁴¹ Naito, T.; Miyata, O.; Ninomiya, I. *Heterocycles* **1987**, 26(7), 1739.

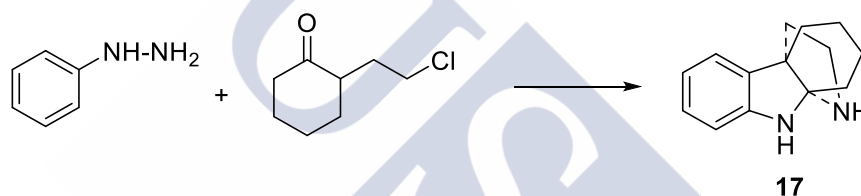
⁴² Martin, S.; Hunter, J.; Benage, B.; Geraci, L.; Mortimore, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113(16), 6161.

⁴³ Deiters, A.; Pettersson, M.; Martin, S. *J. Org. Chem.* **2006**, 71(17), 6547.

⁴⁴ Boumendjel, A.; Nuzillard, J.; Massiot, G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40(51), 9033.

**Esquema 5**

La equibolina (17) se puede obtener mediante la síntesis de indoles de Fischer en la que se usan reactivos tales como fenilhidracina y un compuesto carbonílico adecuado, en este caso la 2-(2-cloroetil)ciclohexanona:

**Esquema 6**

A continuación, y en aras de una mayor claridad, presentamos de manera separada las aproximaciones sintéticas al esqueleto tipo aquammilina y aquellas otras cuyo objetivo es el esqueleto tipo equitamina.

1.3.1 Aproximaciones sintéticas al esqueleto de aquammilina

En la bibliografía encontramos como más representativas, la aproximación biomimética de Sakai⁴⁵ y las aproximaciones de Bennasar-Bosch⁴⁶ y Amat-Bosch⁴⁷ a partir de derivados indol-piridina.

⁴⁵ Hoike, T.; Takayama, H.; Sakai, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 1677.

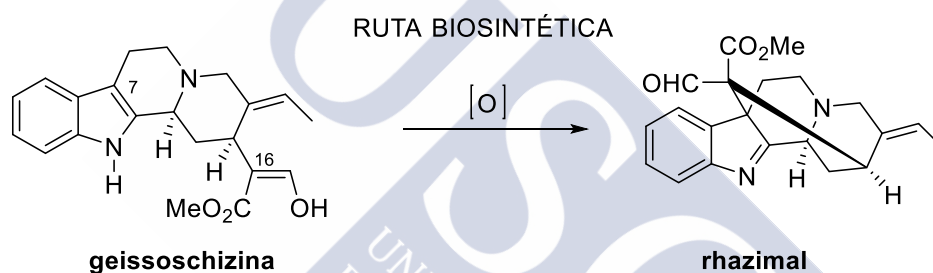
⁴⁶ (a) Bennasar, M.; Zulaica, E.; Ramírez, A.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1239. (b) Bennasar, M.; Zulaica, E.; Ramírez, A.; Bosch, J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3117.

⁴⁷ Amat, M.; Halida, S.; Pshenichnyi, G.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3158.

El esquema de Sakai utiliza la estructura tetracíclica ABCD de hirsutina como material de partida, e intenta generar el anillo restante E. Por su parte, Bosch recurre a una estrategia que utiliza el acoplamiento de sendas unidades de indol y piridina para obtener el sistema ABED e intentar a continuación la formación del puente de triptamina que cierra el anillo C.

1.3.1.1 Aproximación biomimética de Sakai

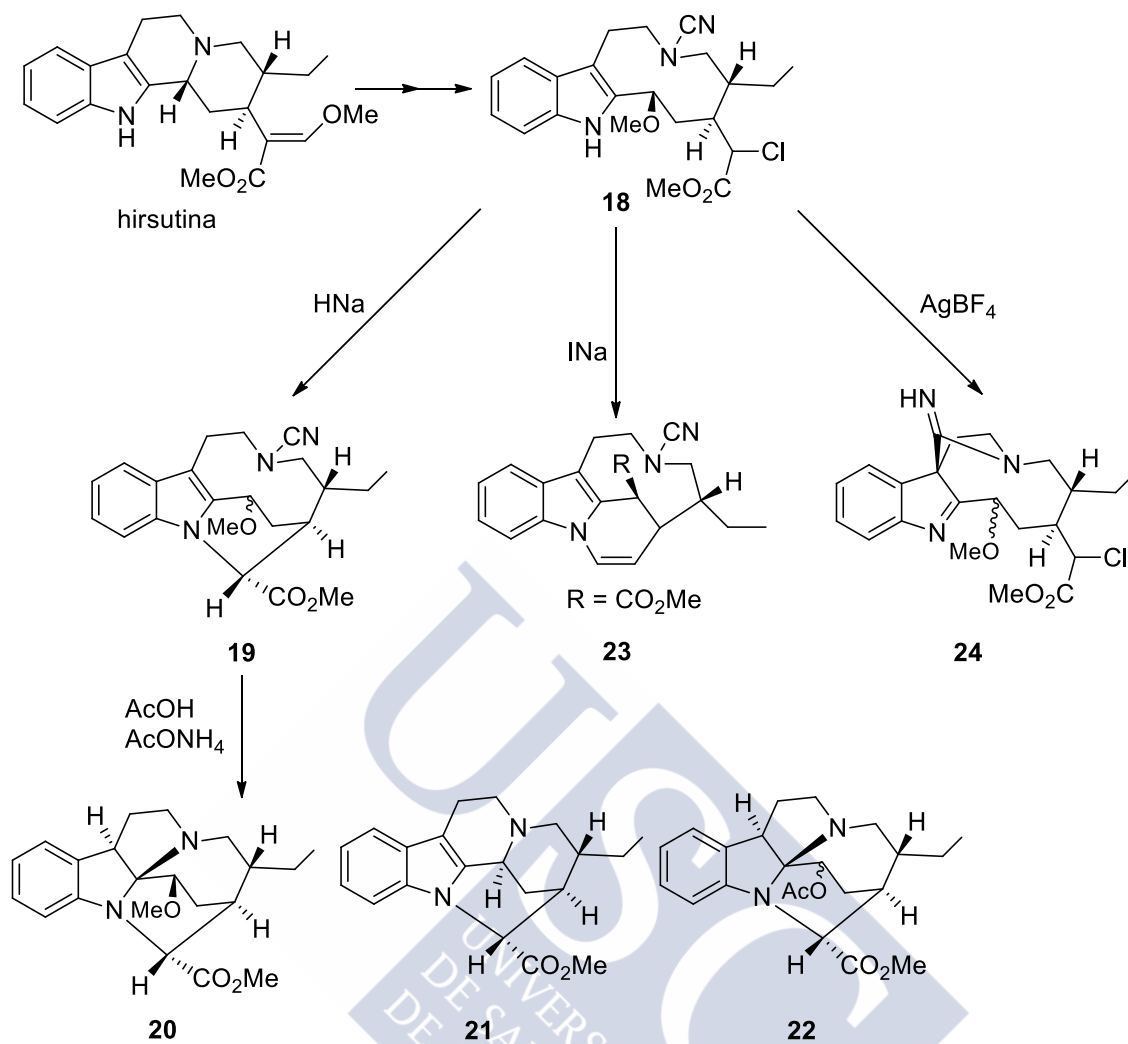
De manera análoga a la ruta biosintética más aceptada (esquema 7), Sakai planteó un esquema sintético en el que el último anillo generado sería el anillo E, por formación del enlace C7-C16.



Esquema 7

Sin embargo, a diferencia de aquella, Sakai intentó la formación de dicho enlace por ataque nucleófilo de la posición 3 del indol (C7) sobre un derivado halogenado en C16.

En su ruta sintética (esquema 8) a partir de hirsutina comercial, que posee el sistema tetracíclico ABCD, se preparó en 5 pasos el compuesto **18**, que posee un centro electrófilo en C16; la ausencia del enlace N4-C3 en el compuesto **18** debería aportar flexibilidad al conjunto para favorecer la ciclación crucial.

**Esquema 8**

La formación del enlace C7-C16 se intentó sobre el compuesto **18** probando diferentes condiciones experimentales, aunque sin resultado (esquema 8):

- Tratamiento con HNa: conduce a la desprotonación del indol y ataque nucleófilo del N indólico con desplazamiento de cloruro obteniéndose el compuesto **19**, el cual en medio ácido (AcOH, AcONH₄) condujo a una mezcla de **20**, **21** y **22**.
- Adición de INa: se produce el ataque desde la posición 2 del indol sobre C16, seguido de rotura del enlace C2-C3 y ciclación del N1 sobre el C3, lo que generó el compuesto **23**.

- Tratamiento con AgBF₄: condujo únicamente a la obtención de **24**, resultado del ataque nucleófilo por la posición 3 del indol sobre el grupo ciano.

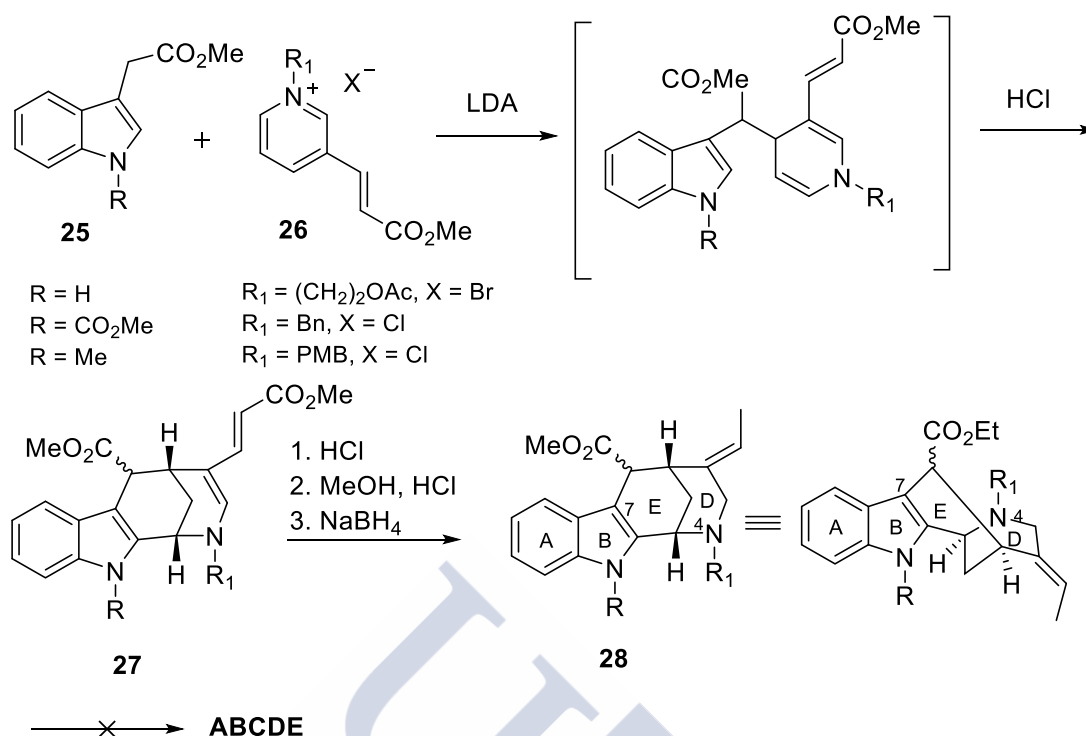
1.3.1.2 Bennasar-Bosch: Acoplamiento de 3-indolacetatos y sales de piridinio

El grupo de Bosch ha explorado dos rutas a partir de indoles y derivados de piridina. Por un lado, el acoplamiento de 3-indolacetatos (**25**) y sales de piridinio (**26**) con LDA conduce, tras la adición de ácido, a la obtención de los derivados tetracíclicos **27**, que poseen la estructura ABED, en un solo paso (esquema 9).⁴⁶

Tras la introducción del resto de etilideno, utilizando el procedimiento de Wenkert, se obtuvo **28** que posee el esqueleto de 6,7-secoaquammina y al que sólo le resta la formación del puente de triptamina N4-C7, que origina el anillo C, y un grupo hidroximetilo en C16.⁴⁸ Sin embargo, y aunque se alquiló la posición N4 con una cadena de dos carbonos que haría de puente con C7, no fue posible obtener la ciclación y completar la estructura pentacíclica.

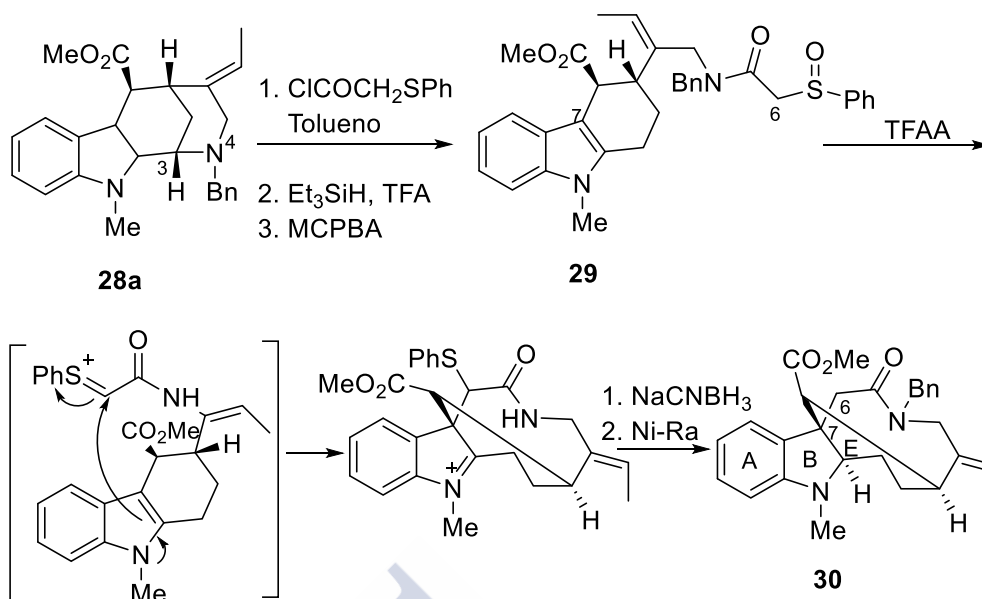
⁴⁵ (a) Bennasar, M.; Zulaica, E.; Ramírez, A.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1239. (b) Bennasar, M.; Zulaica, E.; Ramírez, A.; Bosch, J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3117.

⁴⁸ La estructura **28** es importante además porque es una de las dos subunidades presentes en alcaloides bisindólicos como vingramina (**9**) y metilvingramina.



Esquema 9

La búsqueda de estructuras más flexibles sobre las que probar la ciclación C6-C7 dio lugar, tras la rotura reductora del enlace C3-N4 en el carbazol **28a**, al compuesto **29**. La reacción de Pummerer sobre el sulfóxido **29** dio lugar a un ión tionio intermedio, el cual sufre el ataque nucleófilo de la posición 3 del indol formando el enlace C6-C7. Tras reducción con NaCNBH_3 y desulfuración con Ni-Ra se obtuvo **30** (3,4-secocabucralina), que posee ya el centro cuaternario en C7, y que hasta fecha muy reciente representó el intermedio sintético más avanzado del esqueleto de aquammilina.

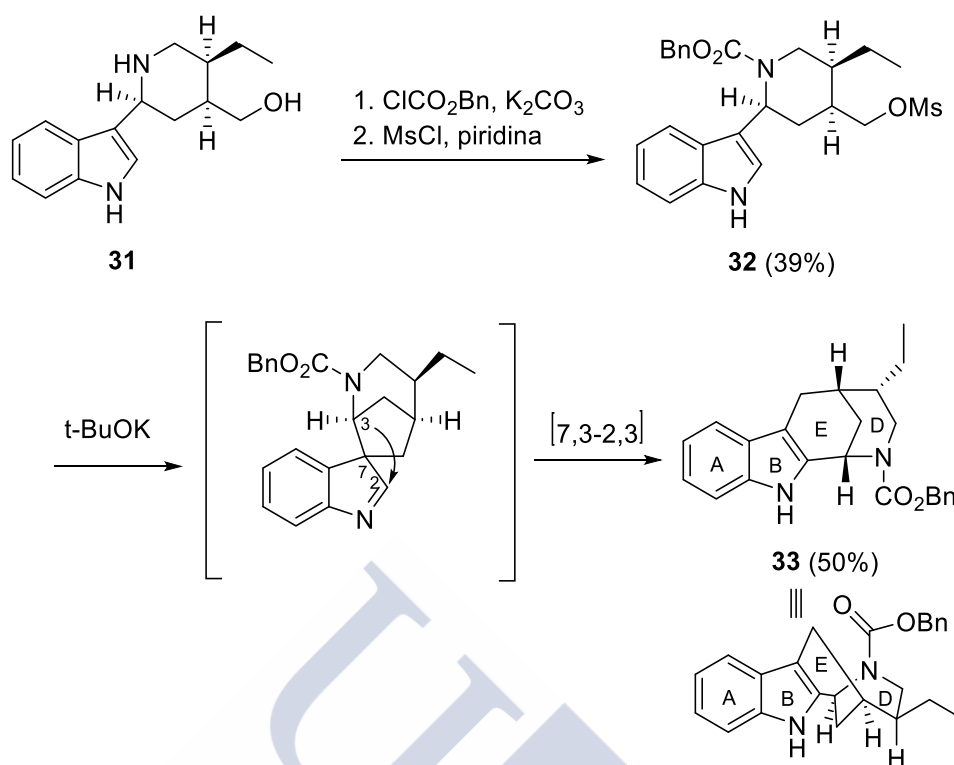


Esquema 10

1.3.1.3 Aproximación de Amat y Bosch a través de 3-(2-piridil)indoles

En la búsqueda de una ruta más general de acceso a los alcaloides indólicos monoterpénoides Amat y Bosch prepararon 2-piridil y 3-piridilindoles por acoplamiento de derivados de 2-indolizinc y 3-indolizinc con 2-halopiridinas vía catálisis de Pd.⁴⁷ El compuesto **31**, un 3-(2-piperidil)indol obtenido en seis pasos, fue mesilado (**32**) y tratado con base, lo que dio lugar a la alquilación intramolecular del indol en la posición 3 (C7), seguido de una transposición [1,2] del resto de alquilcarbamato:

⁴⁷ Amat, M.; Halida, S.; Pshenichnyi, G.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3158.



Esquema 11

El compuesto obtenido, **33**, posee la estructura tetracíclica ABED de aquammilina, faltando nuevamente el puente de triptamina (N4-C7) que cierra el anillo C.

1.3.1.4 Síntesis de Garg de picrinina

En este último año el grupo de Garg ha publicado la primera síntesis total de la picrinina (**34**), lo que representa la primera síntesis exitosa de un alcaloide aquammilínico que incorpora el esqueleto pentacíclico ABCDE intacto presente en la propia aquammilina.⁴⁹ Otras aportaciones muy recientes en este campo incluyen las síntesis de la aspidophyllina A (**35**) de Zhu,⁵⁰ Ma⁵¹ y el propio Garg,⁵² y las de

⁴⁹ Smith, J. M.; Moreno, J.; Boal, B. W.; Garg, K.N. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4504.

⁵⁰ Ren, W. Wang, Q.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 1818.

⁵¹ Teng, M.; Zi, W.; Ma, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 1814.

⁵² Zu, L.; Boal, B. W.; Garg, N.K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8877.

scholarisina (**36**) de Smith⁵³ y Snyder;⁵⁴ pero en esos casos el esqueleto pentacíclico ABCDE típico aparece modificado como consecuencia de transposiciones que tienen lugar durante el proceso biosintético (figura 8).

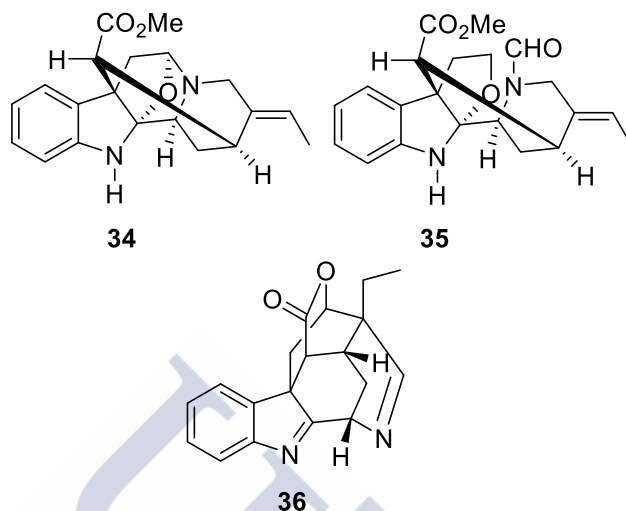
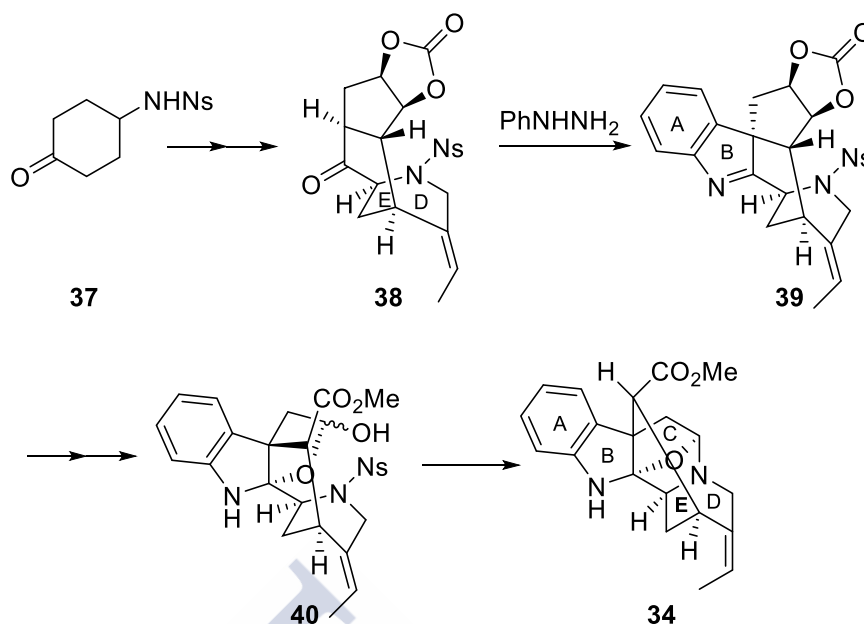


Figura 8

En la síntesis de Garg de la picrinina (**34**) el paso clave es una indolización de Fischer sobre la cetona tricíclica (**38**), que incorpora el sistema azabicyclo [3,3,1] correspondiente a los anillos D y E, y que se obtiene en trece pasos a partir de la sulfonamida comercial (**37**). La ruptura oxidativa del ciclopentanodiol, tras la desprotección del carbonato de la indolenina **39**, y la posterior manipulación de grupos funcionales permitió acceder al aminolactol **40**, que tras la desprotección del nitrógeno dio lugar a la formación espontánea del bis(*N,O*-acetal). Este último paso implica el cierre del anillo C por formación del enlace N4-C5, lo que culmina la primera síntesis total de la picrinina (**34**), tras un total de 18 pasos desde la sulfonamida (**37**) (esquema 12).

⁵³ Adams, G. L.; Carroll, P.J.; Smith, A. B. III *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 519.

⁵⁴ Smith, M. W.; Snyder, S.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12964.



Esquema 12

1.3.2 Aproximaciones sintéticas al esqueleto de equitamina

La inmensa mayoría de las aproximaciones al esqueleto de equitamina utiliza como sustrato básico derivados de triptamina, a partir de los que se construye el sistema tetracíclico de aza-propelano (ABCE), dejando como labor final la elaboración del ciclo de 7 eslabones (D).

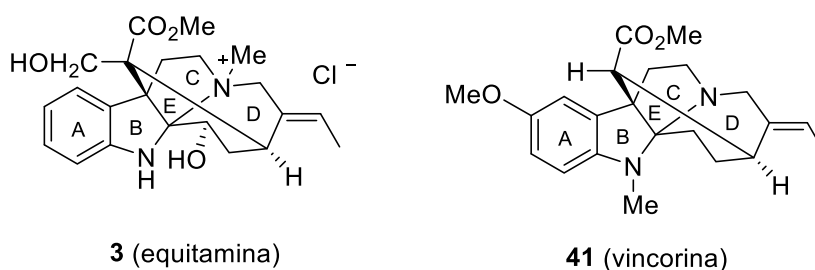
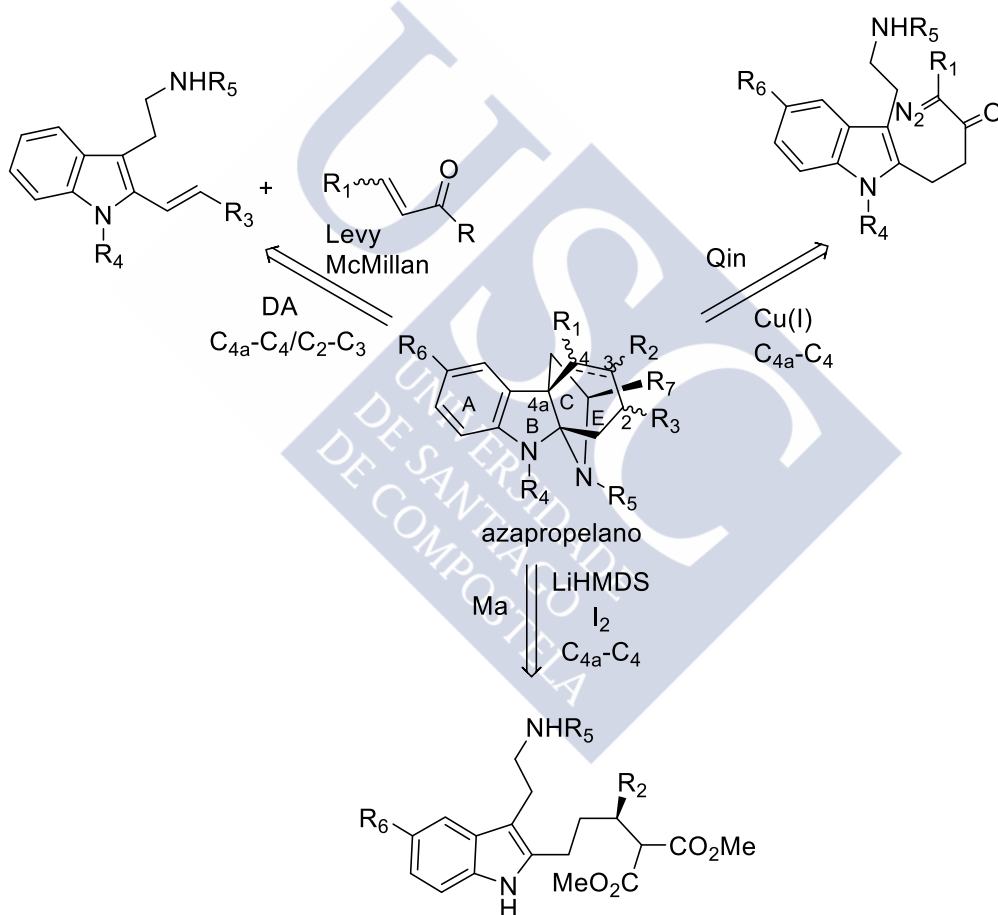


Figura 9

Para la generación del esqueleto tetracíclico ABCE se han descrito diferentes aproximaciones que difieren en los enlaces C-C formados durante el paso clave. Así, en los trabajos pioneros de Levy⁵⁵ posteriormente culminados por McMillan,⁵⁶ el anillo E se genera mediante una reacción de Diels-Alder entre una 2-viniltriptamina y una olefina. En la aproximación de Qin se usa una cascada de ciclopropanación, apertura y cierre del anillo.⁵⁷ Finalmente, el planteamiento de Ma consiste en un proceso de acoplamiento oxidativo intramolecular en un derivado de triptamina, sustituida en la posición 2 con una cadena portadora de una unidad de malonato terminal.⁵⁸ En todas estas aproximaciones el paso clave aborda la formación del enlace C4-C4a del azapropelano (correspondiente al C16-C7 en el alcaloide final) que permite generar el centro cuaternario C4a.



Esquema 13

⁵⁵ Levy, J.; Sapi, J.; Laronze, J.; Royer, D.; Toupet, L. *Synlett* **1992**, 601.

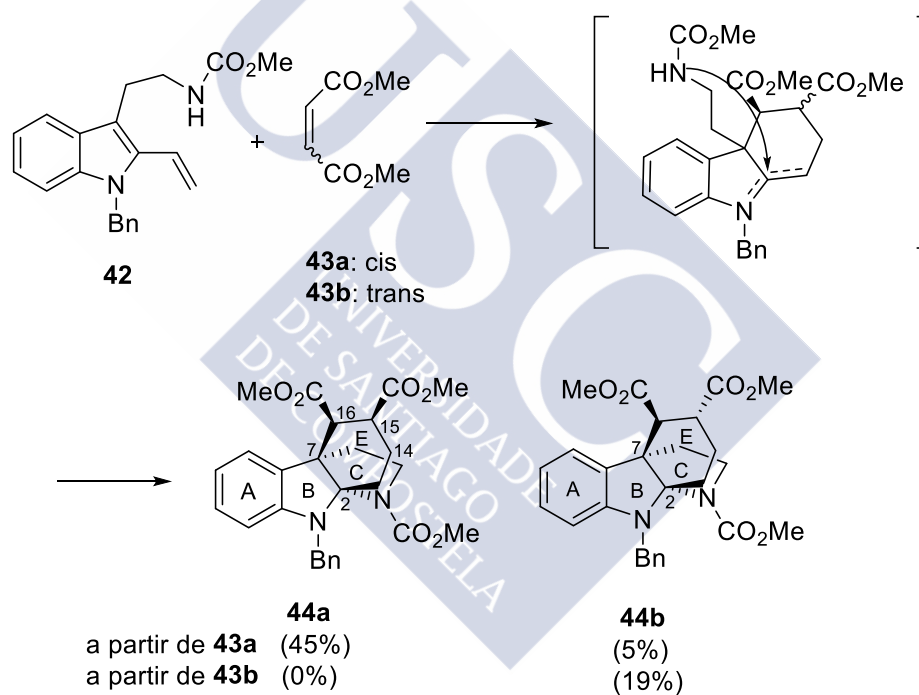
⁵⁶ Horning, B.; MacMillan, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6442.

⁵⁷ Zhang, M.; Huang, X.; Shen, L.; Qin, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6013.

⁵⁸ Zi, W.; Xie, W.; Ma, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9126.

1.3.2.1 Aproximación de Levy utilizando una Diels-Alder como etapa clave

La aproximación de Levy⁵⁵ se basa en la reacción de Diels-Alder de la 2-viniltriptamina **42** y maleato de dimetilo (**43a**) que da lugar al sistema tetracíclico ABCE presente en los alcaloides tipo equitamina (**3**). En el esquema que se presenta a continuación (esquema 14) se observa cómo, en un proceso en cascada, se consigue la formación de los tres enlaces C7-C16, C14-C15 y N4-C2, incluyendo el centro cuaternario C7. La elección de maleato o fumarato (**43b**) como dienófilos conduce de manera selectiva al producto *endo* (**44a**) o *exo* (**44b**) respectivamente.

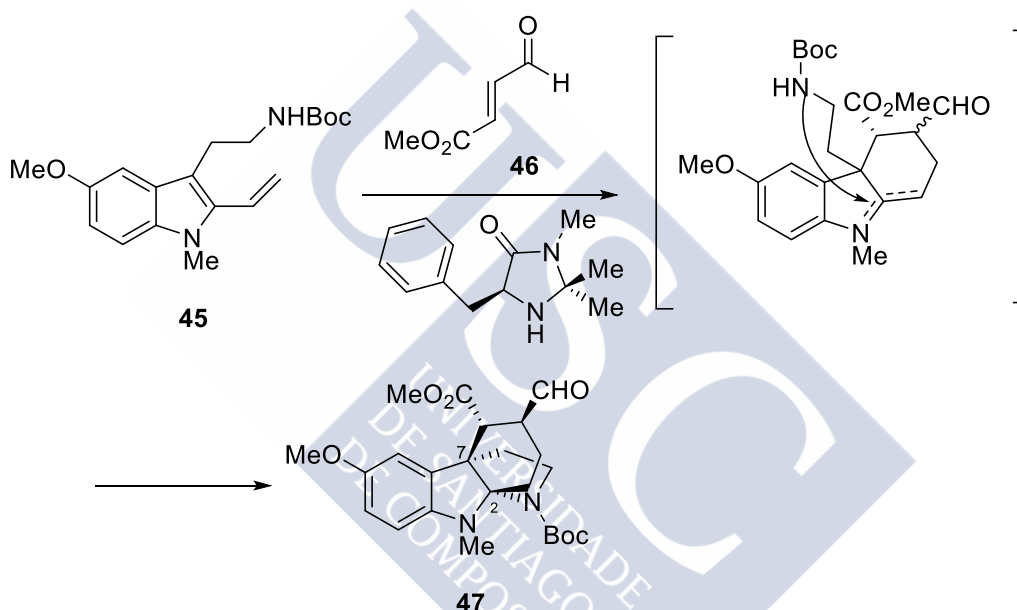


Esquema 14

A pesar de lo directo que parece este esquema, no conocemos estudios posteriores de Levy dedicados a profundizar en él.

1.3.2.2 Síntesis de vincorina de MacMillan por medio de una Diels-Alder

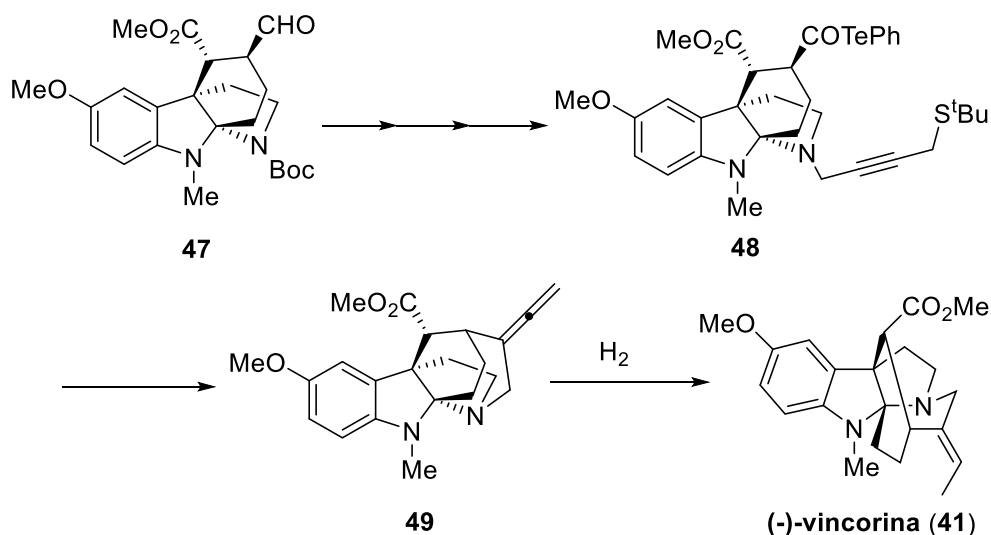
Utilizando el mismo esquema sintético de partida de Levy, MacMillan⁵⁶ fue capaz de completar la síntesis enantioselectiva de vincorina. En su esquema hay dos pasos cruciales: el primero es una Diels-Alder organocatalítica entre la 2-viniltriptamina **45** y la olefina **46** utilizando una imidazolidinona quiral como catalizador; en esta reacción en la que se obtiene el aducto **47** (95% ee y estereoselectividad *endo*) se generan los anillos C y E y los centros cuaternarios C7 y C2.



Esquema 15

A continuación se abordó la construcción del anillo de azepina (D) vía ciclación radicalaria. Como precursor de la ciclación MacMillan utilizó un acil telururo que, por descomposición térmica, genera un radical alquílico; el atrapado de este radical con fragmentación de un sulfuro propargílico genera, a través de una ciclación *7-exo-dig*, el anillo azepínico.

⁵⁶ Horning, B.; MacMillan, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6442.



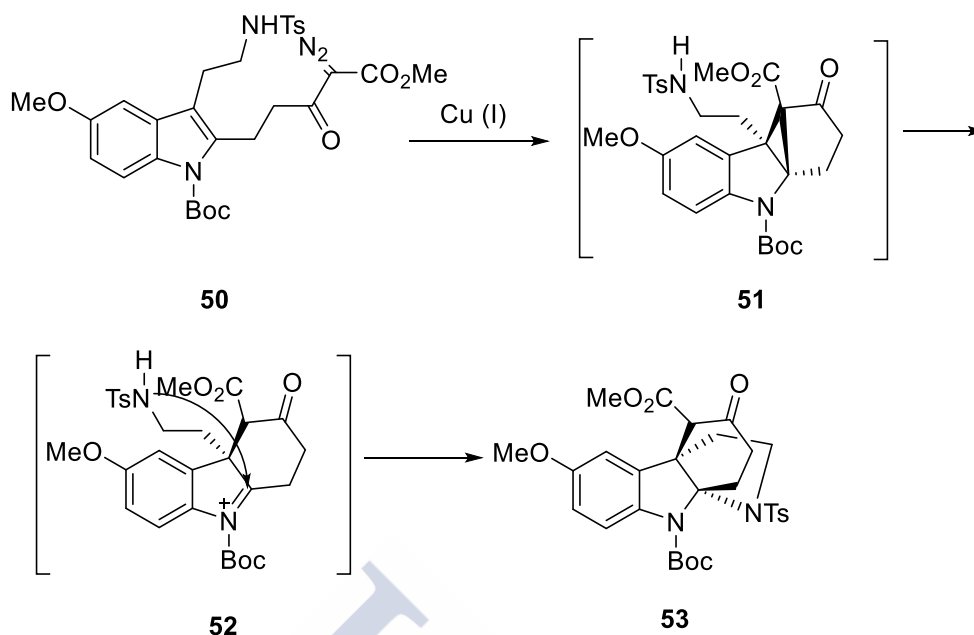
Esquema 16

Esta síntesis de (-)-vincorina es la más eficiente desarrollada hasta la fecha ya que transcurre en tan sólo nueve etapas con un 9% de rendimiento global.

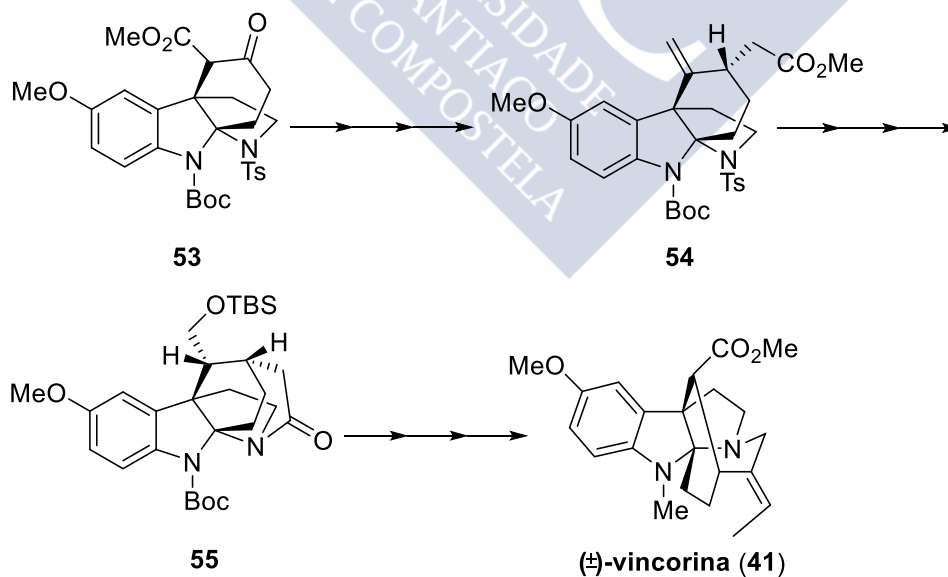
1.3.2.3 Qin: ciclopropanación intramolecular del indol

Qin utiliza la triptamina **50**,⁵⁷ convenientemente funcionalizada, para llevar a cabo una ciclopropanación intramolecular del doble enlace indólico; en el mismo medio de reacción se produce la apertura del ciclopropano de **51** y cierre del anillo C por ataque nucleófilo del N triptamínico sobre C2; de esta forma, en un solo paso a partir del esqueleto de triptamina se consigue la formación del sistema tetracíclico ABCE (**53**) en un rendimiento del 52%.

⁵⁷ Zhang, M.; Huang, X.; Shen, L.; Qin, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6013.

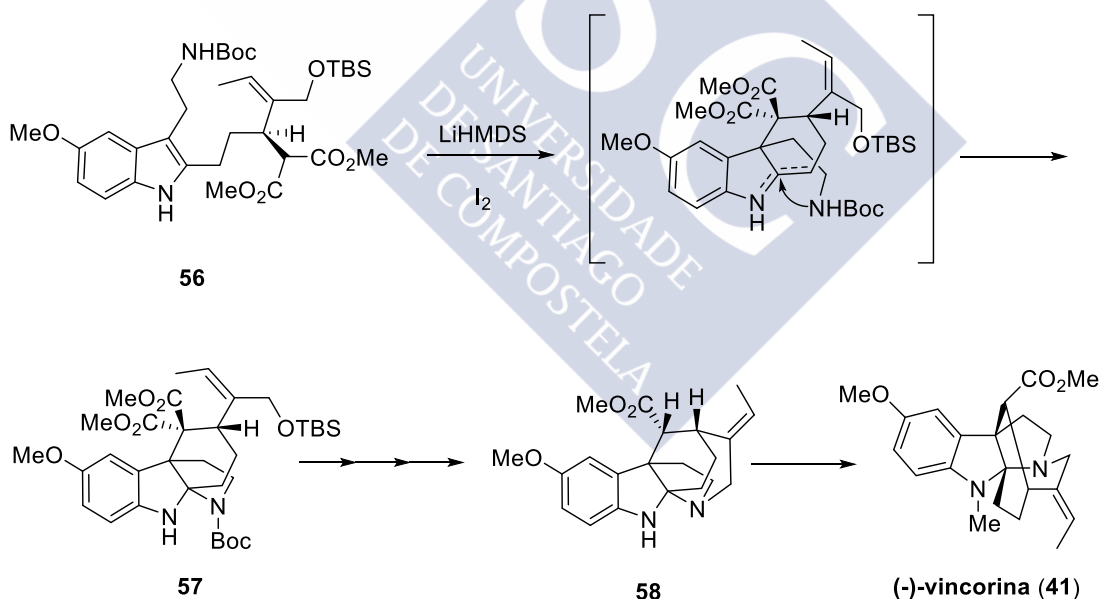
*Esquema 17*

La construcción del anillo D restante se abordó a partir de **53** mediante una larga secuencia de 25 pasos a través de los intermedios **54** y **55**, que condujo finalmente a (+/-)-vincorina (**41**) en un 2,3% de rendimiento global.

*Esquema 18*

1.3.2.4 Ma: generación del esqueleto de carbazol por acoplamiento oxidativo

En el esquema de síntesis de (-)-vincorina de Ma,⁵⁸ el paso clave es un acoplamiento oxidativo intramolecular sobre una unidad de indol. Partiendo de metoxitriptamina, Ma introduce en la posición 2 del indol una cadena carbonada precursora del anillo E que contiene una unidad de malonato (**56**), en la que el centro estereogénico en alfa ha sido generado de manera enantioselectiva mediante una reacción de Michael asimétrica organocatalizada. El acoplamiento oxidativo intramolecular con el indol da lugar al sistema de carbazol, y el atrapado con el N triptamínico forma el anillo C generando el sistema ABCE (**57**) en un solo paso. Finalmente, el anillo de azepina se obtiene por alquilación del nitrógeno, lo que culmina una síntesis que transcurre en un total de 18 pasos desde la 5-metoxitriptamina, con un rendimiento global del 5% y un 64% de exceso enantiomérico.

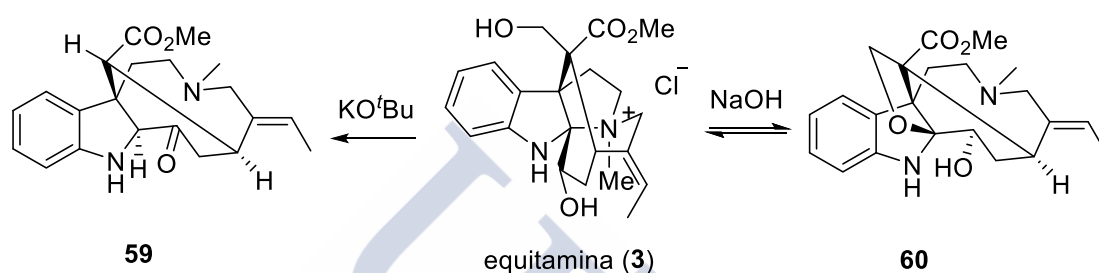


Esquema 19

⁵⁸ Zi, W.; Xie, W.; Ma, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9126.

1.3.3 Reactividad de equitamina

En los siguientes esquemas se pueden apreciar varios ejemplos de reactividad de la molécula de equitamina tanto en medio ácido como básico.^{15,59,60,61,62,63} Si se trata equitamina (**3**) con hidróxido sódico a temperatura ambiente se obtiene el compuesto **60** que en medio prótico revierte a la forma cuaternaria original, mientras que en un medio aprótico, como una disolución de éter de petróleo, se mantiene estable.



Esquema 20

Por otro lado, cuando se lleva a cabo la reacción de **3** con *t*-butóxido se produce una retro-Claisen y una apertura del anillo, obteniéndose la aloequitamina **59**. El mecanismo de esta última supone sendos equilibrios tautoméricos que finalmente conducen al cetoderivado **59** (esquema 21).

¹⁵ Massiot, G.; Boumendjel, A.; Nuzillard, J.; Richard, B.; Le Men-Olivier, L.; David, B.; Hadi, H. *Phytochemistry* **1992**, 31(3), 1078.

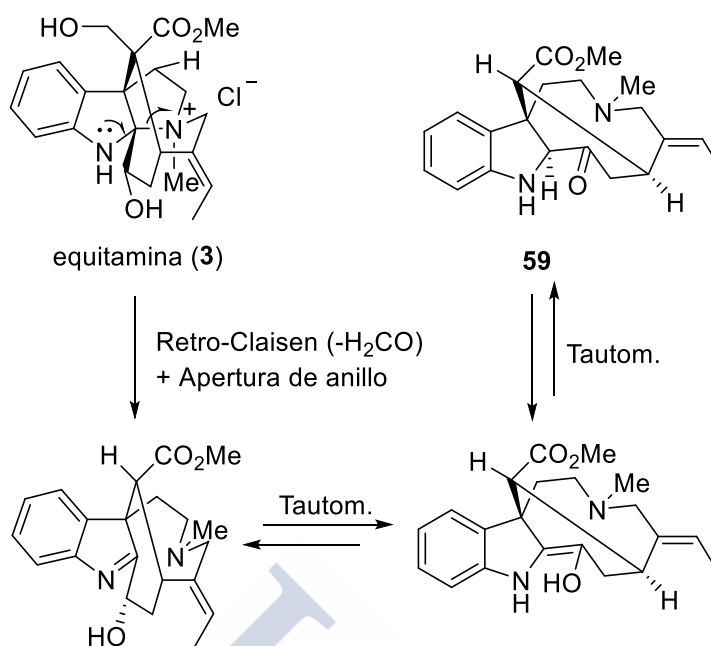
⁵⁹ Fritz, H.; Fischer, O. *Tetrahedron* **1964**, 20, 1737.

⁶⁰ Banerji, J.; Chakrabarti, R. *Indian. J. Chem.* **1984**, 23B, 453.

⁶¹ Joule, J.; Smith, G. *J. Chem. Soc.* **1962**, 312.

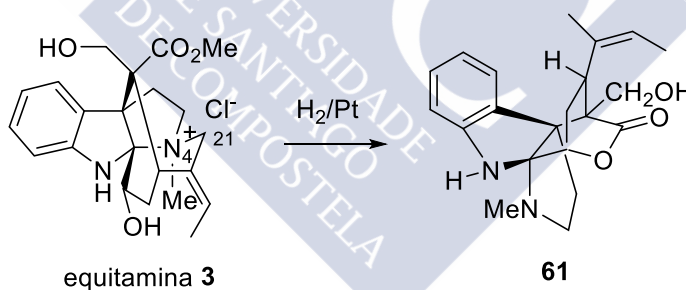
⁶² Massiot, G.; Lavaud, C.; Vercauteren, J.; Le Men-Olivier, L.; Levy, J.; Giulhem, J.; Pascard, C. *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 2414.

⁶³ Kardos-Balogh, Z.; Soti, F.; Incze, M.; Kajtar-Peredy, M.; Szantay, C. *Heterocycles* **1989**, 29, 1589.



Esquema 21

Además, al hacer reaccionar **3** con hidrógeno/platino se produce la hidrogenólisis del enlace N₄-C₂₁ y posterior lactonización obteniéndose la equitinolida (**61**).



Esquema 22

Otra reacción destacable es la transposición en medio ácido que experimenta el derivado de equitamina **62**.⁶⁴ En esta reacción, catalizada por TFA, se produce una

⁶⁴ Massiot, G.; Lavaud, C.; Vercauteren, J.; Le Men-Olivier, L.; Levy, J.; Giulhem, J.; Pascard, C. *Helvetica Chimica Acta* **1983**, 66 (8), 2414.

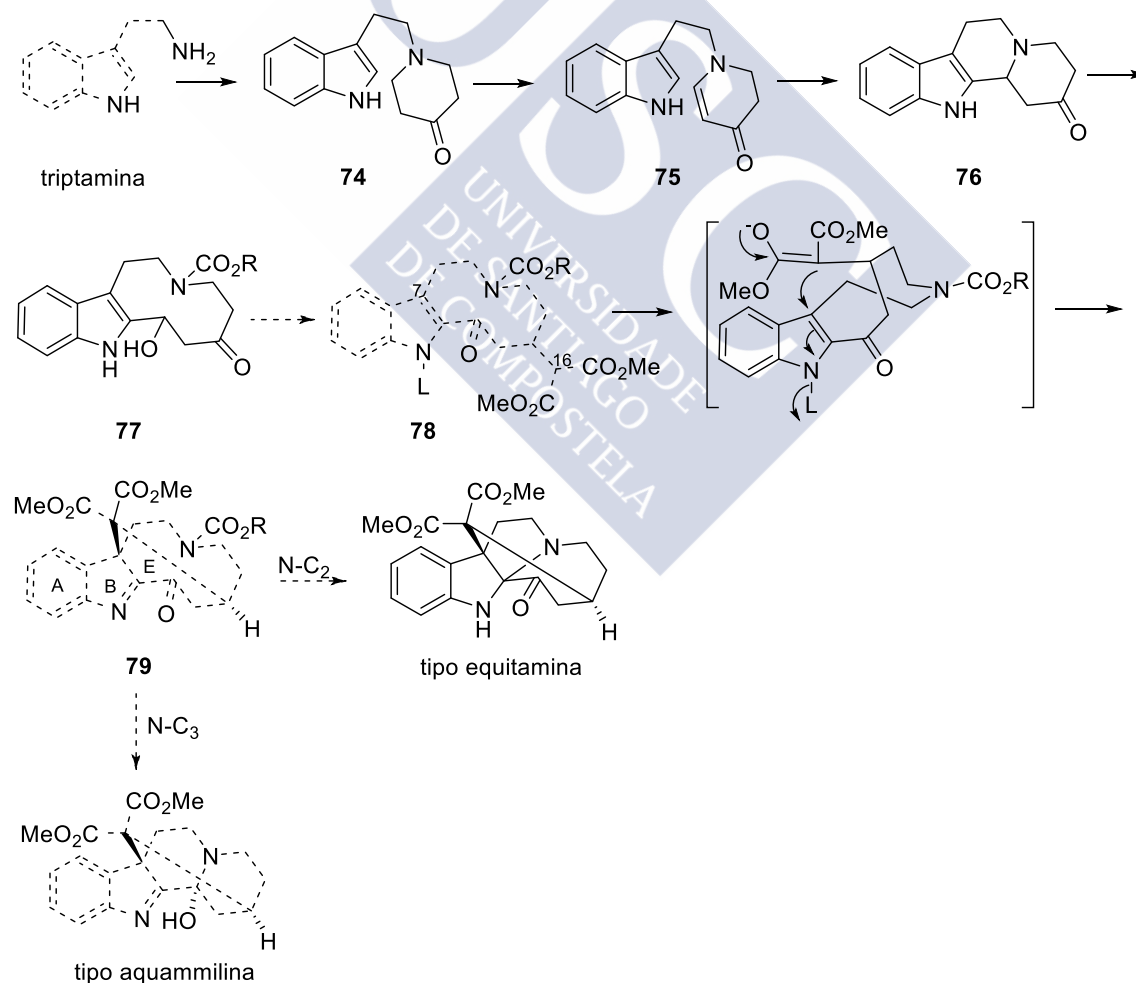


OBJETIVOS



2 Objetivos

Este trabajo se enclava dentro de una primera incursión, por parte de nuestro grupo de investigación, en el campo de la síntesis de alcaloides tipo aquamnilina. En concreto, nuestra propuesta consistía en ensayar la viabilidad de una ruta biomimética en la que el anillo E se construiría por formación del enlace C7-C16 mediante la adición intramolecular de un enolato a la posición 3 de un indol deficiente de carga, tal como se ejemplifica en el esquema 24 para la conversión de **78** a **79**. Alternativamente consideramos la posibilidad de generar **79** de manera directa mediante un acoplamiento oxidativo C7-C16 en indoles no sustituidos **78** (L=H).



Esquema 24

Esta estructura **79** incorpora el esqueleto tricíclico ABE característico de los alcaloides de tipo aquammilina y permitiría, en principio, visualizar diferentes alternativas de ciclación transanular para formar el enlace N-C2 o el N-C3 característicos de los esqueletos pentacíclicos de la equitamina (**3**) y de la aquammilina (**2**), respectivamente.

La estrategia planteada consistiría en preparar **76** a partir de triptamina, seguido de una búsqueda de condiciones de apertura del anillo de quinolicinona para la obtención de carbamatos tipo **77**, de las cuales existen precedentes en sistemas análogos. En los pasos siguientes, se llevaría a cabo, por un lado, la introducción del resto dicarbonílico C-16; y por otro lado, la oxidación del alcohol y la protección del N₁ del indol mediante tosilación, o por introducción de otro buen grupo saliente para llegar al compuesto azecino indólico **78**.



The image features a large, light blue watermark of the USC logo, which includes the letters 'USC' in a stylized font and the text 'UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA' below it, all rotated diagonally.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

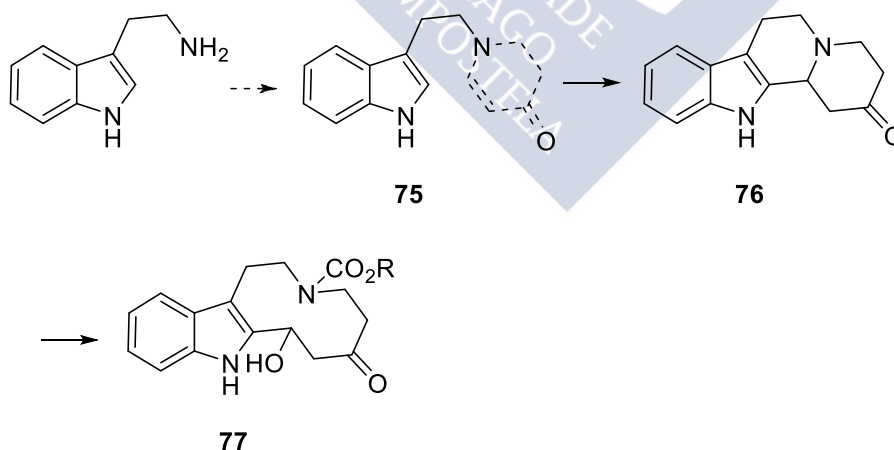


3 Resultados y discusión

3.1 Plan sintético

3.1.1 Obtención del sistema de quinolicinona y apertura del anillo

De acuerdo con el esquema retrosintético anterior, nuestro primer objetivo sintético sería la obtención de la quinolicinona **76** a partir de la triptamina. Para ello, ésta se condensaría con un equivalente sintético de la divinilcetona para la formación del anillo de piperidona, cuya oxidación permitiría la obtención de la enaminona **75**, que por ciclación en medio ácido daría lugar a **76** (esquema 25). Este último paso tendría lugar por activación en medio ácido de la enaminona, que experimenta el ataque nucleófilo de la posición 2 del indol. A continuación se llevaría a cabo la apertura del anillo de quinolicinona para dar lugar a **77**; una reacción que está descrita en sistemas similares en los que la activación del nitrógeno se lleva a cabo por reacción de carboxilación o semejante.⁶⁵

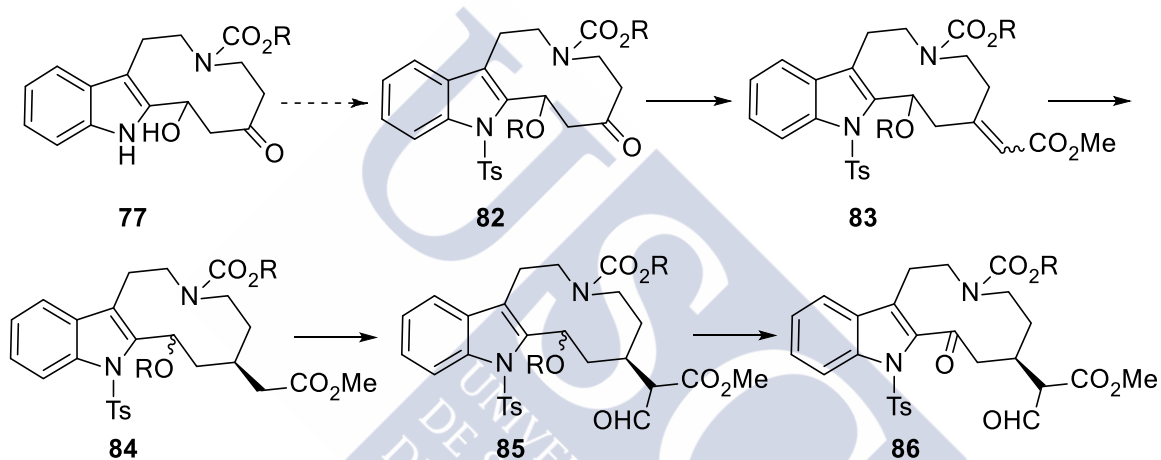


Esquema 25

⁶⁵ Bonjoch, J.; Fernández, J.; Valls, N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*(21), 7338. Ver también las referencias citadas.

En nuestra propuesta original, inicialmente focalizada en la síntesis de equitamina, los dos carbonilos en C16 estarían diferenciados. Para ello, y previa N-tosilación y protección del hidroxilo de la quinolicinona **77** se emplearía una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons⁶⁶ que generaría **83**, seguido de una hidrogenación enantioselectiva⁶⁷ o una reducción conjugada asimétrica⁶⁸ para obtener **84**.

Las siguientes etapas supondrían la formilación de la posición alfa al éster⁶⁹ y la oxidación del hidroxilo libre en **85**.⁷⁰ En lugar de la formilación también podría llevarse a cabo una hidroximetilación de **84** y posterior oxidación de los dos hidroxilos para obtener **86**.



Esquema 26

⁶⁶ Sano, S.; Takemoto, Y.; Nagao, Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44(49), 8853.

⁶⁷ Hedberg, C.; Kaellstroem, K.; Brandt, P.; Hansen, L.; Andersson, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128(9), 2995.

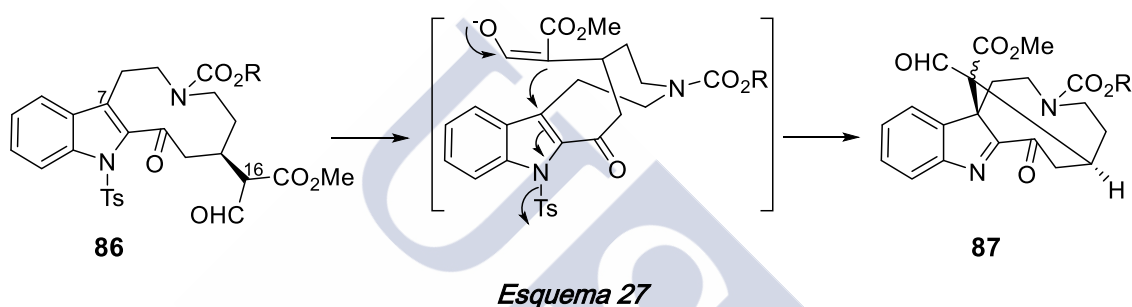
⁶⁸ Rainka, M.; Aye, Y.; Buchwald, S. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A* **2004**, 101(16), 5821.

⁶⁹ Deiters, A.; Chen, K.; Eary, C.; Martin, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125(15), 4541.

⁷⁰ Bannasar, M.; Vidal, B.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **1997**, 62(11), 3597.

3.1.2 Formación del enlace C7-C16

A continuación se estudiaría la formación del enlace C7-C16, bien por medio del ataque nucleófilo del enolato de C16 sobre C7, favorecido por la conjugación con un grupo carbonilo y la presencia de un grupo saliente en el átomo de nitrógeno (esquema 27); o bien, para el análogo destosilado de **86**, por medio de un proceso de acoplamiento oxidativo de ambos. El primero de los planteamientos es, en este punto, similar al de Sakai (sección 1.3.1.1), aunque con inversión de polaridad en los centros C16 (que ahora sería nucleófilo) y C7 (electrófilo).

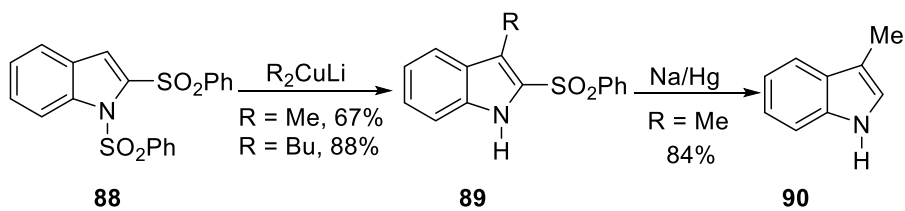


Aunque el indol es un núcleo aromático pi-excedente y por ello reacciona con cierta facilidad con electrófilos, podemos encontrar precedentes en la bibliografía de reacciones de adición de nucleófilos a la posición 3 del indol; sobre todo en aquellos casos en los que está sustituido por grupos fuertemente atractores de electrones tales como grupos nitro o sulfona.⁷¹

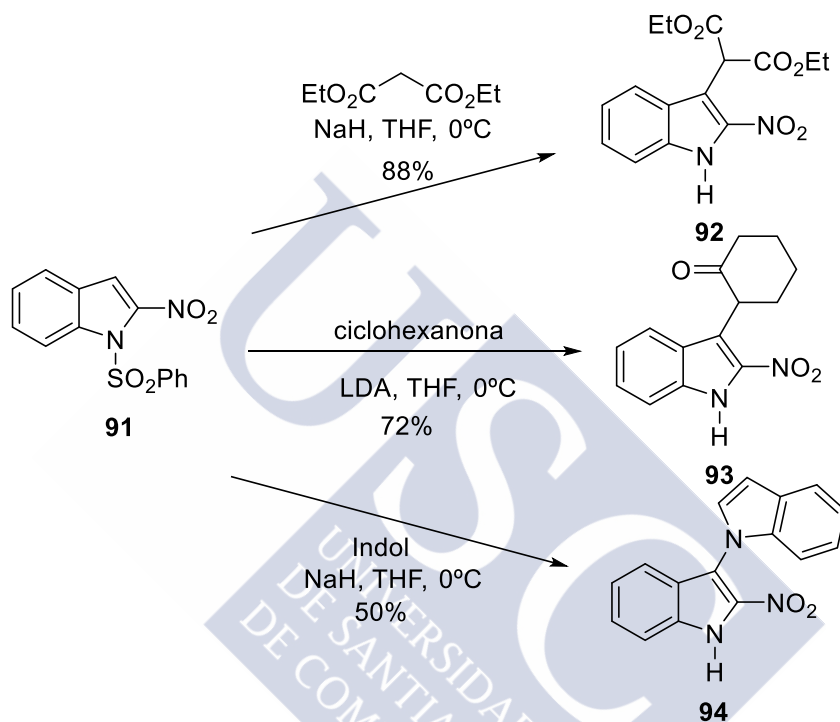
Por ejemplo, Gribble ha descrito la adición de cupratos, malonato y ciclohexanona a 1,2-bis-sulfonilindol o 1-sulfonil-2-nitroindol, dando lugar a indoles 3-sustituídos como **89**, **92**, **93** o el bis-indol **94**, en el caso de que el nucleófilo presente en el medio de reacción sea el propio indol.⁷²

⁷¹ Para ejemplos de adición de nucleófilos ver: a) Cooper, M.; Hignett, G.; Newton, R.; Joule, J.; Harris, M.; Hinchley, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 13, 432; b) Feldman, K.; Vidulova, D.; Karatjas, A. *J. Org. Chem.* **2005**, 70(16), 6429.

⁷² Gribble, G. *Pure Appl. Chem.* **2003**, 75(10), 1417.



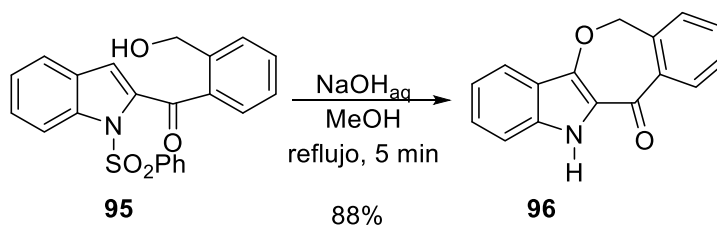
Esquema 28



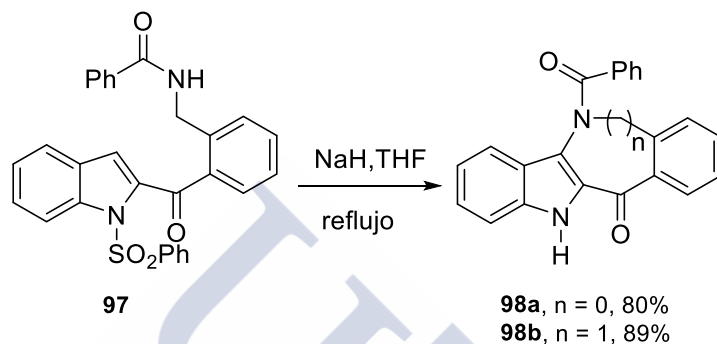
Esquema 29

Encontramos también ejemplos de reacciones intramoleculares en 1-sulfonyl-2-oxoindoles, en los que el nucleófilo es ahora un heteroátomo:⁷³

⁷³ a) Joule, J. *Prog. Heterocycl. Chem.* **1999**, 11, 45. b) Cooper, M.; Lovell, J.; Joule, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4283.

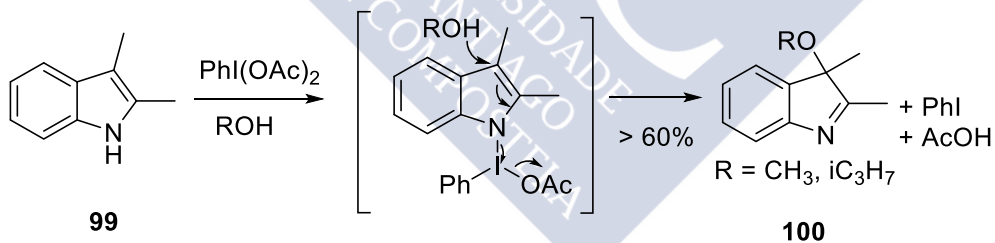


Esquema 30



Esquema 31

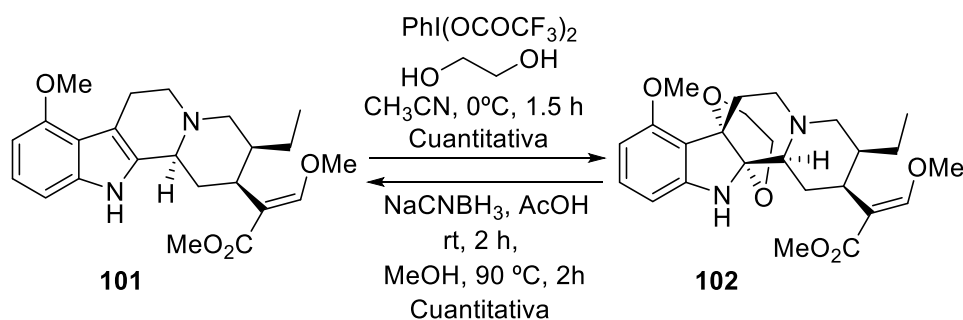
En el caso de indoles no activados como 2,3-dimetil indol, la activación vía PIDA o PIFA permite la introducción de nucleófilos oxigenados en la posición 3 del indol:⁷⁴



Esquema 32

En el ejemplo siguiente, esta reacción se utiliza para enmascarar el doble enlace indólico:^{74b}

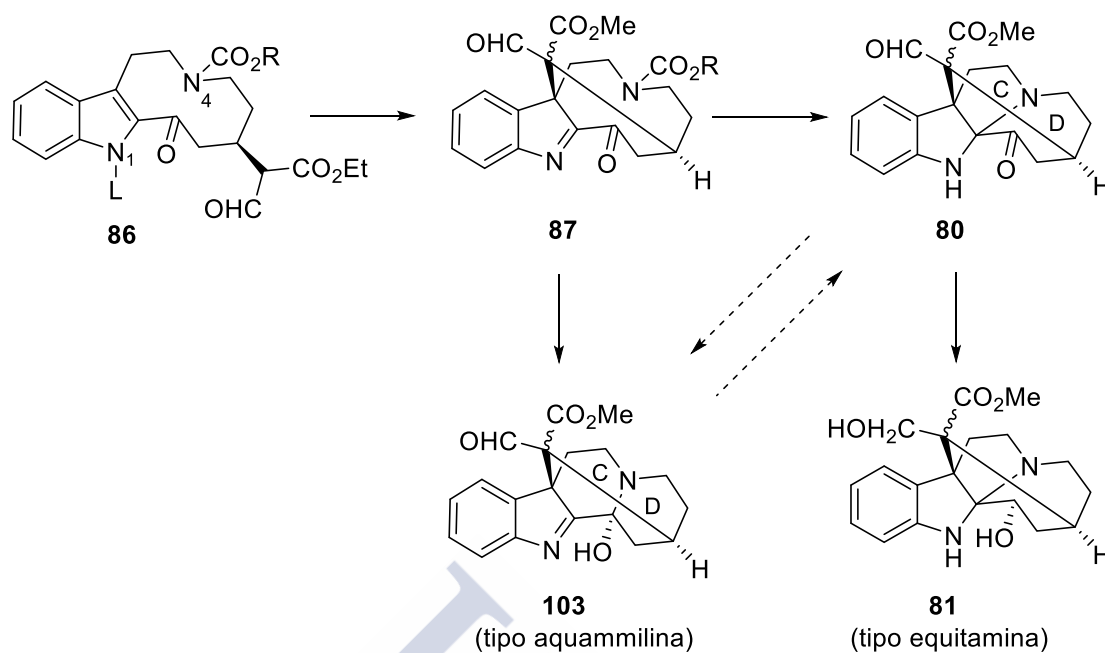
⁷⁴ a) Awang, D.; Vincent, A. *Can. J. Chem.* **1980**, *58* (15), 1589. b) Takayama, H.; Misawa, K.; Okada, N.; Ishikawa, H.; Kitajima, M.; Hatori, Y.; Murayama, T.; Wongseripipatana, S.; Tashima, K.; Matsumoto, K.; Horie, S. *Org. Lett.* **2006**, *8* (25), 5705.



Esquema 33

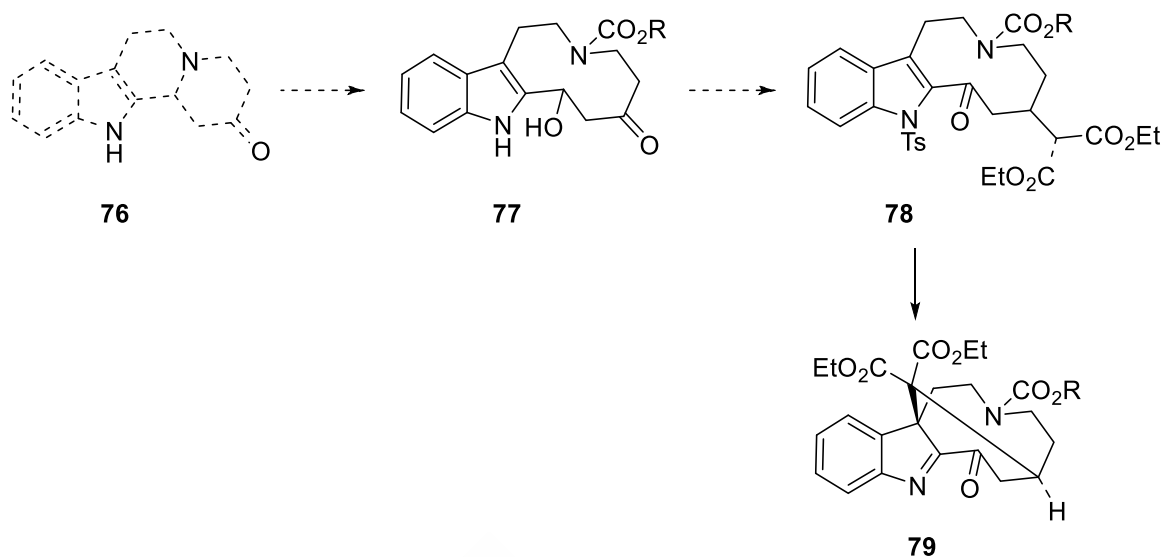
3.1.3 Ciclaciones transanulares

Tras la formación del enlace C7-C16, se estudiaría la posibilidad de llevar a cabo ciclaciones transanulares en el anillo de azecinona del compuesto **87**. La desprotección del carbamato podría dar lugar a dos ciclaciones alternativas dependiendo de que el ataque nucleófilo del N₄ se produzca sobre el carbonilo, dando un bicyclo 6/6, o sobre la imina, dando un bicyclo 5/7 (esquema 34). En este último caso, la posterior reducción de los carbonilos de **80** daría lugar al esqueleto tipo equitamina **81**. Mediante la ciclación alternativa se llegaría al bicyclo C/D-6/6 (**103**), característico de la aquammilina. En este punto se podría estudiar también la posibilidad de interconvertir ambos tipos de productos de ciclación transanular, **80** y **103**, mediante migración 1,2 del enlace C-N.



Esquema 34

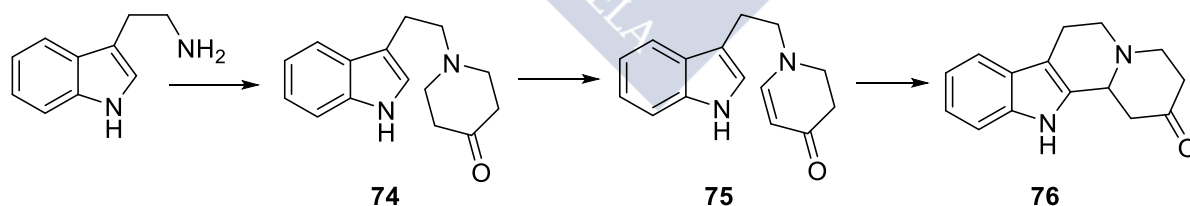
Al objeto de validar la estrategia propuesta, consideramos conveniente comenzar con un sustrato más sencillo que nos permita valorar en una etapa temprana el proceso clave de ciclación C7-C16. Para eso, en lugar de **86** se podría utilizar un modelo como **78** (esquema 35), simétricamente sustituido en C16, sobre el que se ensayarían las condiciones de la reacción de ciclación de **78** a **79**. El compuesto **78** se prepararía por reacción de Knoevenagel de malonato de dietilo y **77**, y éste último se obtendría a partir de la quinolicinona **76**.



Esquema 35

3.2 Preparación de 3,4,6,7,12,12b-hexahidro indolo[2,3-*a*]quinolincin-2(1*H*)-ona (76)

Aunque en bibliografía se pueden encontrar varias síntesis racémicas de **76**,⁷⁵ la más económica y la que ofrece un mejor rendimiento global es la que comienza con triptamina.⁷⁶



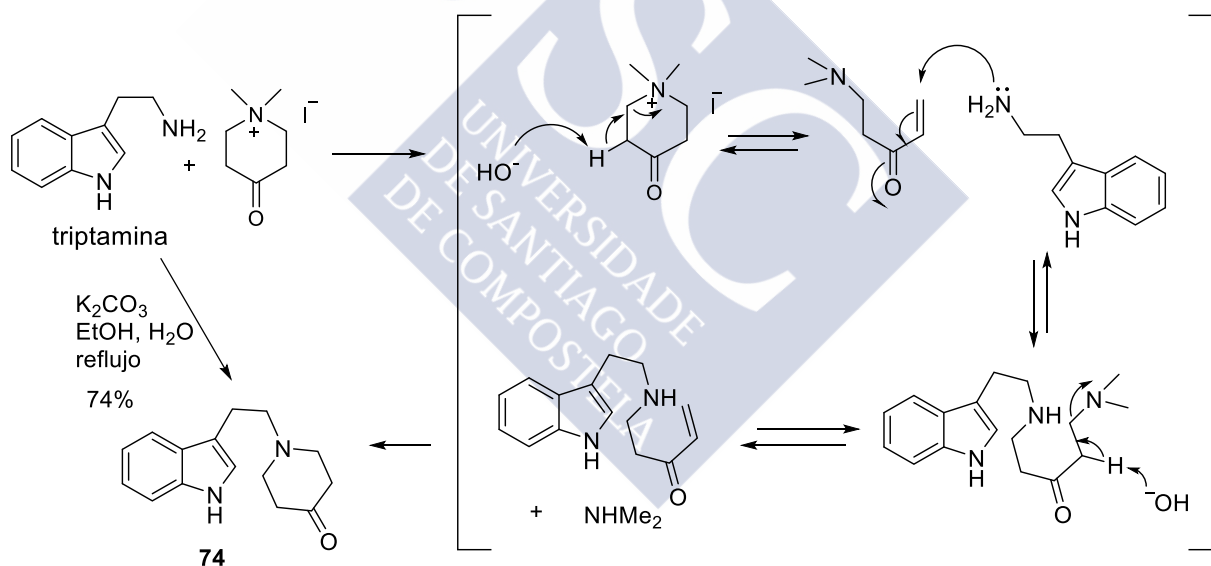
Esquema 36

⁷⁵ a) Winterfeldt, E. *Chem. Ber.* **1964**, 97, 2463; b) Szántay, Cs.; Töke, L.; Barczai, B.; Kalaus, Gy. *Periodica Polytech.* **1965**, 9, 231; *Chem. Abstr.* **1966**, 65, 3848e.

⁷⁶ Kuehne, M.; Muth, R. *J. Org. Chem.* **1991**, 56(8), 2701.

Así, por reacción de triptamina con yoduro de N,N-dimetil-4-oxopiperidinio⁷⁷ y carbonato potásico en una mezcla EtOH/H₂O a reflujo se obtuvo **74** con un rendimiento del 74% en una escala de 13 g. En el RMN de ¹H aparecen como señales más significativas un triplete a 2.45 ppm que integra por cuatro hidrógenos, correspondientes a los dos metilenos en α al carbonilo, además de dos multipletes que van de 2.74 a 2.87 ppm y de 2.94 a 3.0 ppm que integran por seis y dos hidrógenos respectivamente. En el espectro de RMN de ¹³C se destaca la presencia de cuatro grupos metileno, dos de ellos pertenecientes al anillo de piperidinona y una señal a 209.4 ppm que pertenece al grupo C=O de dicho anillo.

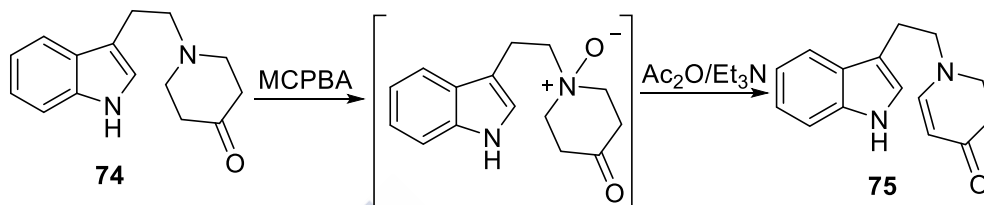
La reacción podría transcurrir tal y como se muestra en el esquema 37. En el primer paso se produciría una eliminación de Hofmann en la sal de piperidinio, a continuación una adición 1,4 de Michael de triptamina sobre el intermedio formado y por último, eliminación de metilamina seguido de una adición de Michael intramolecular.



Esquema 37

⁷⁷ Amato, J.; Chung, J.; Cvetovich, R.; Gong, X.; McLaughlin, M.; Reamer, R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*(5), 1930.

En el siguiente paso, la piperidona **74** fue sometida a una oxidación de Polonowski⁷⁸ que condujo a la amida vinílica **75**; con este fin, la amina **74** se hizo reaccionar con MCPBA para dar lugar al *N*-óxido que, tras el tratamiento con Ac₂O/Et₃N, experimentó una *O*-acilación y una posterior β-eliminación de acetato. El producto se obtuvo en escala de 9.98 g (77% rdt) como un sólido amarillo por trituración del crudo con benceno:⁷⁹

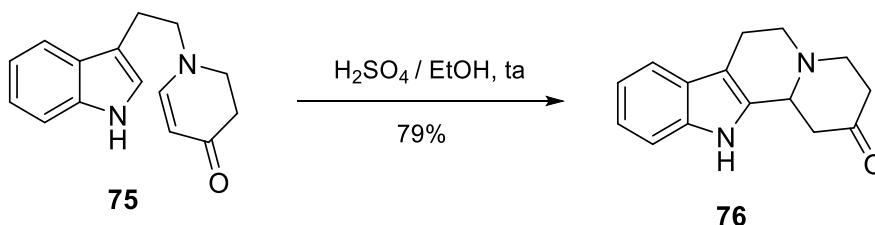


Esquema 38

En el RMN de ¹H aparecen como señales más representativas dos dobletes a 4.81 y 6.77 ppm, ambos con una constante de acoplamiento de 7.4 Hz, que corresponden a la insaturación del compuesto **75**.

En la obtención de la quinolicinona, el último paso consistió en la ciclación en medio ácido de la enaminona **75**, que se llevó a cabo con H₂SO₄ y que condujo al compuesto deseado **76** como un sólido anaranjado en un 79% de rendimiento.

La reacción transcurre por protonación de la enamina para dar un ión iminio que sufre un ataque nucleófilo por parte del C-2 del indol.



Esquema 39

⁷⁸ Rosenau, T.; Schmid, P.; Kosma, P. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3483.

⁷⁹ En esta reacción, es importante la purificación previa del MCPBA, ya que presenta comercialmente una pureza de sólo el 77%, siendo el 23% restante ácido 3-clorobenzoico y agua.

En el espectro de ^1H -RMN se observa la desaparición de las señales olefínicas y la presencia de once protones alifáticos. En particular, es destacable un protón a 3.63 ppm que se aprecia en forma de doblete ancho con una constante de acoplamiento de 11.5 Hz y que corresponde al protón metínico en α al N. El ^{13}C -RMN confirma la presencia de cinco grupos metileno y un metino a 58.9 ppm.

3.3 Apertura del anillo de quinolicinona

Una vez obtenida la quinolicinona **76**, los siguientes pasos debían ser la apertura del biciclo recién formado por rotura del enlace N4-C3 y la introducción de un grupo malonato en la posición del carbonilo. El sacrificio del anillo de quinolicinona busca como objetivo obtener una mayor flexibilidad para favorecer la formación del enlace C7/C16; esta misma estrategia ya fue empleada por Sakai⁸⁰ y también por Bosch,⁷⁰ aunque en este caso para la formación del enlace C6-C7.

Nuestra primera opción fue llevar a cabo la apertura del biciclo y seguidamente una reacción de Knoevenagel para la introducción del malonato.

La rotura del enlace C α -N en sistemas que incorporan la unidad de tetrahydrocarbolina se lleva a cabo por cuaternización del N, normalmente usando cloroformiato, y tratamiento con base.

El tratamiento de **76** con cloroformiato de bencilo en presencia de carbonato sódico y THF seco, seguido de la adición de H_2O y calentamiento a 50 $^\circ\text{C}$,⁸¹ condujo únicamente a la recuperación de la sustancia de partida.

Sin embargo, el uso de las condiciones de Sakai⁸² empleando óxido de magnesio como base, en una mezcla de THF y agua, permitió obtener **77a** en un 23% de rendimiento como un sólido de color blanquecino. De manera análoga, el

⁷⁰ Bennasar, M.; Vidal, B.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **1997**, 62(11), 3597.

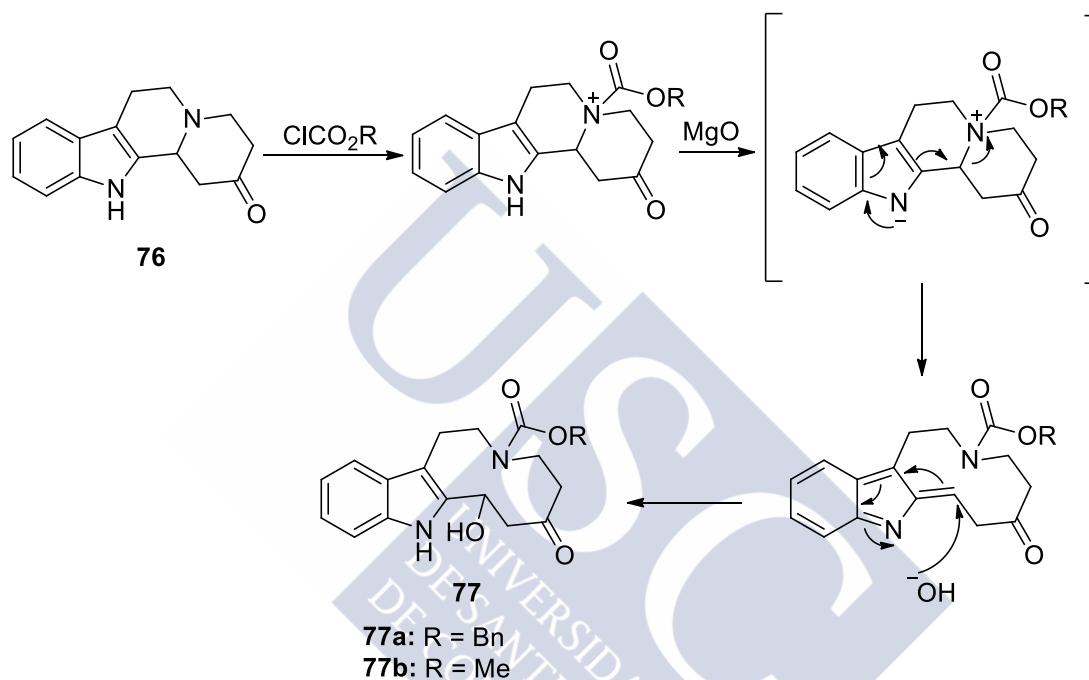
⁸⁰ Takayama, H.; Masubuchi, K.; Kitajima, M.; Aimi, N.; Sakai, S. *Tetrahedron* **1989**, 45(5), 1327.

⁸¹ Schill, G.; Priester, C.; Windhövel U.; Fritz, H. *Tetrahedron* **1990**, 46, 1211.

⁸² Takayama, H.; Tominaga, Y.; Kitajuma, M.; Aimi, N.; Sakai, S. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4381.

carbamato **77b** se obtuvo por reacción con cloroformiato de metilo y óxido de magnesio en un 63%.

El diferente resultado observado en los experimentos anteriores demuestra la importancia de la base empleada para que el proceso de apertura tenga lugar. El que la reacción requiera del empleo de una base fuerte sugiere la apertura de la sal de *N*-acilquinolinicio por participación de la forma desprotonada del indol (esquema 40):



Esquema 40

A la hora de caracterizar estas dos moléculas se apreció la presencia de rotámeros en CDCl₃ a t.a, ya que todas las señales aparecían desdobladas en el espectro. Utilizando DMSO-d₆ como disolvente se consiguió la coalescencia de las señales a 373 K para **77a** y a 353 K para **77b**, observando una única señal estrecha para cada protón o átomo de carbono en su caso, indicativo de un rápido equilibrio entre rotámeros por giro del enlace N-CO.

En el caso del compuesto **77a**, en el ¹H-RMN en DMSO-d₆ a 373 K destaca la presencia de un doblete a 5.33 ppm con una constante de acoplamiento de 3.1 Hz y que intercambia con D₂O, un doblete ancho a 5.13 debido al protón geminal al hidroxilo y dos dobletes a 5.01 y a 5.08 ppm que se corresponden con los dos

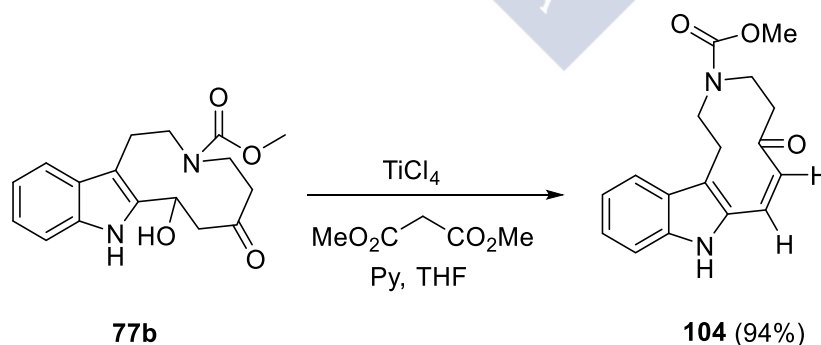
protones del carbamato bencílico con constante de acoplamiento de 12.6 Hz. Para el compuesto **77b**, en el ^1H -RMN destaca un singlete ancho a 5.56 ppm que intercambia con D_2O , un doblete a 5.09 ppm que corresponde al H geminal al OH, y un singlete a 3.54 ppm debido al grupo OMe del carbamato.

3.4 Reacciones de olefinación sobre la azecinona **77b**

3.4.1 Reacciones de tipo Knoevenagel

Nuestro siguiente objetivo era llevar a cabo una reacción de Knoevenagel sobre la cetona para la introducción del resto nucleofílico C16. Se trata de una reacción entre un carbonilo y una unidad con un grupo metileno activo, bajo condiciones de catálisis ácida o básica, similar a lo que sería una condensación aldólica. Pensamos que una unidad de malonato o de cianoacetato (que nos proporciona dos carbonilos diferenciados) serían buenos candidatos.

En un primer intento se ensayó la condensación en presencia de un ácido de Lewis.⁸³ Para ello, se hizo reaccionar la azecinona **77b** disuelta en THF con malonato de dimetilo y catálisis de TiCl_4 . La mezcla se mantuvo 30 min a 0°C y luego 7 h a t.a., obteniendo finalmente la cetona α,β -insaturada **104** como resultado de un proceso de eliminación, con un rendimiento del 94%.



Esquema 41

⁸³ Niimi, T.; Orita, M.; Okazawa-Igarashi, M.; Sakashita, H.; Kikuchi, K.; Ball, E.; Ichikawa, A.; Yamagiwa, Y.; Sakamoto, S.; Tanaka, A.; Tsukamoto, S.; Fujita, S. *J. Med. Chem.* **2001**, *44* (26), 4737.

En el espectro de ^1H -RMN del producto se observa, con respecto a la sustancia de partida, la aparición de un par de dobletes a 6.19 y 7.35 ppm característico de un compuesto α,β -insaturado. La constante de acoplamiento de 12.3 Hz sugiere que la olefina obtenida sea de geometría cis.

El espectro de ^{13}C -RMN confirma la presencia de cuatro carbonos metilénicos que se ven duplicados por la presencia de rotámeros, seis metinos, una cetona a 206.6 ppm y un éster a 156.8 ppm.

Además, la masa del compuesto se corrobora con espectrometría de masas, tanto de ionización química como de impacto electrónico, apareciendo un pico con valor m/z 299 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%) en el primer caso y en el segundo a 298 (M^+ , 47%).

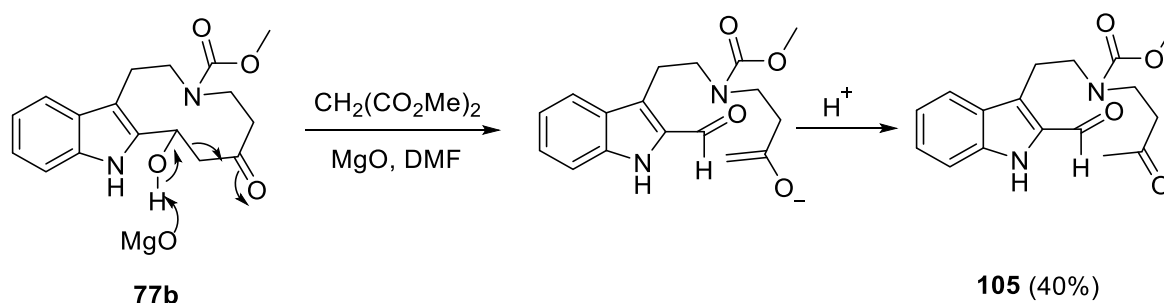
Se intentó también la condensación en condiciones básicas. Mientras que por reacción de **77b** con MgO en DMF a t.a.⁸⁴ no se observó evolución alguna, cuando se calentó la mezcla de reacción a 80 °C se apreció la formación de un producto mayoritario que fue identificado como el derivado dicarbonílico **105** (40% rdto).

En su espectro de ^{13}C -RMN aparecen como señales más representativas tres grupos carbonilo correspondientes a un carbamato (156.5 ppm), una cetona (207.0 ppm) y un aldehído conjugado (180.6 ppm). Además, en el espectro de ^1H -RMN se observa un singlete ancho a 9.07 ppm correspondiente al CHO y un singlete desdoblado por la presencia de rotámeros a 2.10 y a 2.13 ppm que integra por tres hidrógenos, y que se corresponde con la metilcetona.

En el espectro de masas de impacto electrónico aparece el pico base a 158 (100%) y el ión molecular a 316 (1.7%), dato que se corrobora en el EM de ionización química, que muestra el pico del ión molecular a 317 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

La formación de **105** se explicaría mediante una reacción retroaldólica que transcurre de la siguiente forma:

⁸⁴ Xu, C.; Bartley, J.; Enache, D.; Knight, D.; Hutchings, G. *Synthesis* **2005**, 19, 3468.



Esquema 42

Finalmente, se intentó también la reacción de Knoevenagel entre el carbamato **77b** y malonato de dimetilo en [bmim]OH, el cual funciona al mismo tiempo como disolvente y catalizador.⁸⁵ La reacción se llevó a cabo utilizando 1 equivalente de malonato de dimetilo y 0.83 equivalentes de [bmim]OH a t.a. Sin embargo, al cabo de 1 h se obtuvo únicamente sustancia de partida.

Debido a la falta de resultados en la reacción con malonato, intentamos la condensación de Knoevenagel con cianoacetato, que posee un grupo metileno más ácido ($pK_a = 9$ frente a $pK_a = 13$ del malonato). En esta ocasión se utilizó acetato amónico como catalizador en ácido acético como disolvente:

- calentando a 45 °C durante 6 horas en un baño de ultrasonidos,⁸⁶ se recuperó la sustancia de partida, y
- calentando a 110 °C durante 24 horas se observó la formación de una mezcla compleja de productos.⁸⁷

Dado que parte de los problemas de reactividad de la cetona en **77b** estaban relacionados con la presencia del hidroxilo libre en beta, con tendencia a la deshidratación en medio ácido y a la rotura retroaldólica en condiciones básicas, decidimos protegerlo como silil derivado. Por reacción de **77b** en DMF con imidazol y cloruro de tertbutildimetilsililo se obtuvo el compuesto sililado **106** en un rendimiento del 56% (esquema 43).

⁸⁵ Ranu, B.; Jana, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 16, 3767.

⁸⁶ Li, J.; Zang, H.; Meng, L.; Li, L.; Yin, Y.; Li, T. *Ultrasonics Sonochemistry* **2001**, 8, 93.

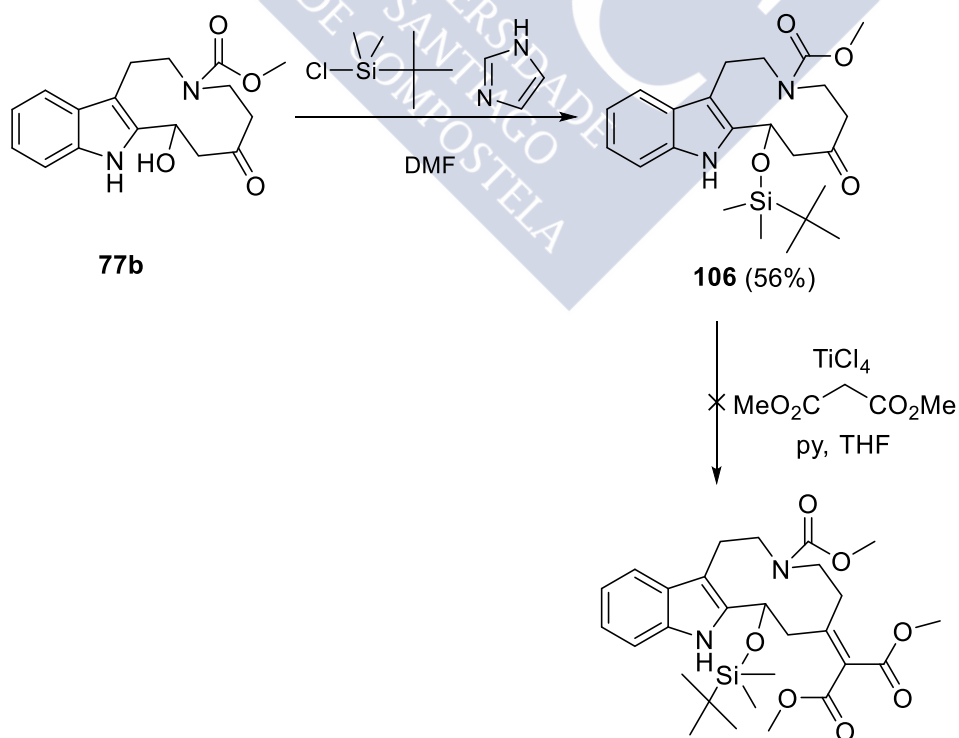
⁸⁷ Cope, A.C.; Hoffmann, C. M.; Wyckoff, C.; Hardenbergh, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 3452.

En el espectro de ^1H -RMN aparecen como señales más representativas la de los metilos del grupo protector a -0.03, a -0.01 y a 0.1 ppm (desdoblada por la presencia de rotámetros) y un singulete a 0.88 ppm que integra por nueve protones que corresponden al *terc*-butilo.

En el espectro de ^{13}C -RMN aparecen 23 señales, de las cuales destacan a -5.1 ppm los grupos metilo del silicio, a 29.7 ppm se observa el carbono cuaternario ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$) y a 25.6 ppm los tres carbonos equivalentes que forman el grupo *terc*-butilo ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$).

El espectro de masas de impacto electrónico corrobora la masa del compuesto con el ión molecular a 430 (M^+ , 41%) y el pico base a 57 (100%).

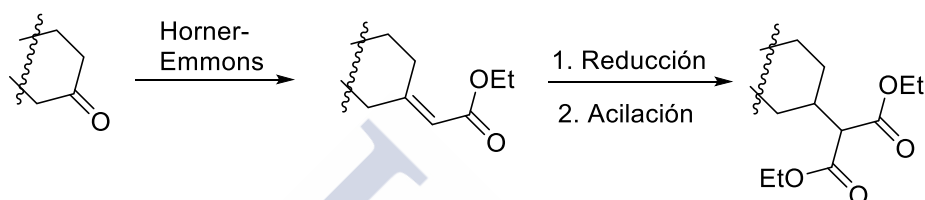
La azecinona sililada **106** disuelta en THF se trató a 0 °C con 3 equivalentes de tetracloruro de titanio y acto seguido, con una disolución de 2 equivalentes de malonato de dimetilo y 8 equivalentes de piridina en THF. Se mantuvo con agitación constante a 0 °C durante 30 min y luego 6 h a t.a., observando por c.c.f. sustrato de partida como producto mayoritario.



Esquema 43

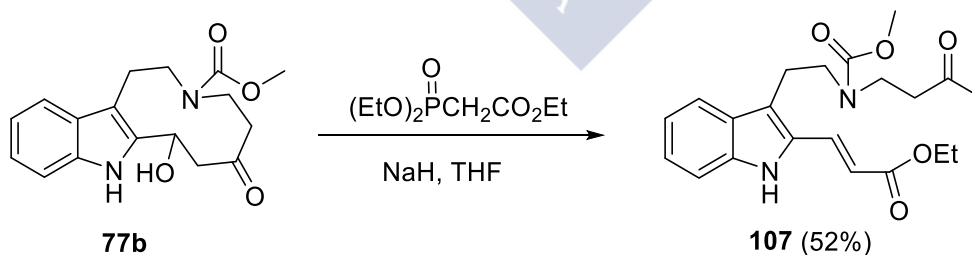
3.4.2 Reacciones de tipo Horner-Emmons

Dadas las dificultades encontradas en los diversos intentos de llevar cabo la condensación de Knoevenagel sobre la indoloazecinona **77b** y su derivado sililado **106**, decidimos introducir una modificación en el esquema sintético consistente en llevar a cabo una olefinación de Horner-Emmons, seguido de una reducción y acilación de la posición α , en un planteamiento similar al indicado en el esquema 26.



Esquema 44

Se preparó una suspensión de hidruro sódico en tetrahidrofurano y se trató con 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo a 0 °C y al cabo de una hora, con la azecinona **77b** a t.a.⁸⁸ La mezcla se mantuvo con agitación constante durante 3 h y 30 min, observándose por c.c.f. la formación de un nuevo producto, que se separó de la sustancia de partida residual mediante cromatografía en columna, y que se identificó mediante sus espectros de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, DEPT y GC-MS, como el producto de apertura **107** en un 52% de rendimiento.



Esquema 45

⁸⁸ Kim, H.S.; Barak, B.; Harden, T.K.; Boyer, J.L.; Jacobson, K.A. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*(19), 3092.

El espectro de ^1H -RMN mostraba como señales más representativas la debida al éster etílico a 1.33 y 4.29; a 2.06 ppm el metilo en α a la cetona en forma de singulete y a 6.19 y a 7.76 ppm los dos protones vinílicos, con una constante de acoplamiento de 15 Hz.

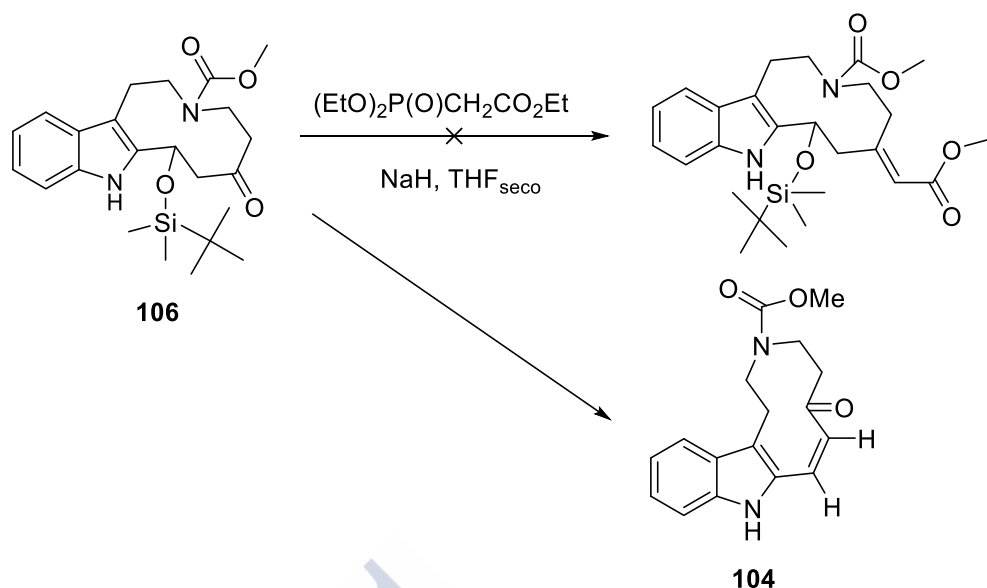
En el espectro de ^{13}C -RMN se observan veintiuna señales de carbono, entre las cuales se aprecian a 111.0 ppm y a 115.0 ppm los dos carbonos correspondientes al doble enlace, a 156.6 ppm el carbonilo del carbamato, a 166.7 ppm el carbonilo del éster y a 206.6 ppm la cetona.

En el espectro de masas de impacto electrónico se observa el ión molecular a $m/z = 386$ (M^+ , 17%) y el pico base a $m/z = 154$ (100%).

La obtención del producto de fragmentación **107** podría transcurrir mediante una reacción retroaldólica de la azecinona **77b**, ya observada en este sustrato por reacción con MgO y malonato (ver esquema 42). A continuación, el aldehído formado reaccionaría con el fosfonato mediante una reacción de tipo Horner-Emmons que produciría el éster finalmente obtenido.

Para evitar la reacción retroaldólica se intentó la reacción de Horner-Emmons sobre el compuesto con el grupo hidroxilo protegido como sililéter (**106**), que previamente se había sintetizado. Para ello, se trató una suspensión de hidruro sódico en THF con 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo a 0 °C. La mezcla permaneció con agitación 1 h a t.a. y luego se adicionó la azecinona sililada **106** disuelta en THF a 0 °C.⁸⁸ Se siguió su evolución por c.c.f. durante 3 días y se añadió un equivalente más de hidruro sódico y de 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo, observando la formación de un nuevo producto que se identificó como el producto de eliminación **104** (obtenido en el apartado 3.4.1) con un rendimiento del 35%.

La reacción transcurre probablemente mediante un mecanismo de β -eliminación del silanol para dar la cetona α,β -insaturada **104**.



Esquema 46

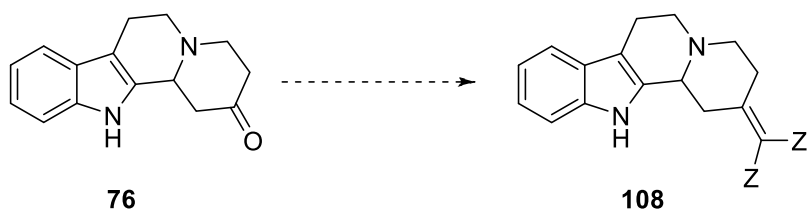
3.5 Reacciones de olefinación sobre la quinolicinona 76

3.5.1 Reacciones de tipo Knoevenagel

Como se ha mostrado en los apartados anteriores se han presentado múltiples problemas a la hora de preparar los productos de condensación de Knoevenagel sobre las azecinonas **77b** y **106**, fundamentalmente asociadas a la presencia del grupo hidroxilo en C3. Por este motivo, decidimos invertir el orden planteado en un principio: en primer lugar llevar a cabo la condensación de Knoevenagel y a continuación, realizar la apertura del anillo de quinolicinona por el método del carbamato. Para ello, se ensayaron una serie de reacciones de condensación con distintos derivados con metileno activo, en las diferentes condiciones descritas en la bibliografía para sistemas análogos,^{89,90} que se recogen en la tabla 1, y se comentan brevemente a continuación.

⁸⁹ Takayama, H.; Kurihara, M.; Kitajima, M.; Said, I. M.; Aimi, N. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3145.

⁹⁰ Takayama, H.; Kurihara, M.; Kitajima, M.; Said, I. M.; Aimi, N. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*(6), 1772.



Esquema 47

Entrada	Condiciones	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Resultados
1	$\text{MeO}_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{Me}$ AcONH_4 , AcOH	110	4	76
2	$\text{MeO}_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{Me}$ AcONH_4 , AcOH	110 Tubo sellado Tamices 4 Å	28	 109
3	$\text{EtO}_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{Et}$ NaOEt	130 Tubo sellado	56	76
4	$\text{EtO}_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{CN}$ Ac_2O , FeCl_3	t.a.→135 Tubo sellado	18	Mezcla compleja
5	AcOH , Et_3N , P_2O_5 , $\text{NC}-\text{CH}_2-\text{CN}$	t.a.	4	Mezcla compleja

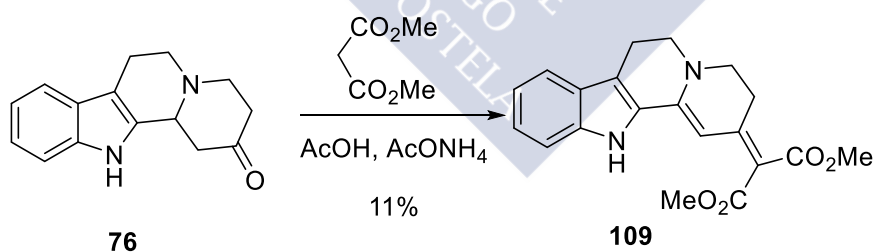
Tabla 1

1. Malonato de dimetilo, acetato amónico y ácido acético.

En un matraz se hizo reaccionar la quinolicinona **76** con malonato de dimetilo, acetato amónico y ácido acético. La mezcla se mantuvo durante 4 horas a reflujo, siguiendo su avance por c.c.f. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/Hexano 50%), de la que se extrajo únicamente el producto de partida **76**.

2. Malonato de dimetilo, acetato amónico y ácido acético en tubo sellado.

En un tubo sellado, conteniendo tamices moleculares de 4 Å, se trató el compuesto tetracíclico **76** con malonato de dimetilo, acetato amónico y ácido acético.⁸⁹ La mezcla se mantuvo con agitación constante durante 28 horas a 110 °C, siguiendo su avance por c.c.f. Una vez elaborada la reacción, el crudo se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/Hexano 50%) de la que se separaron, entre otros productos, sustrato de partida y el producto de oxidación **109** (11%). La identificación de este derivado se hizo exclusivamente por su ¹H-RMN, en el que destacan las dos señales de metilos de los ésteres a 3.77 y 3.81 ppm en forma de singuletes que integran por tres hidrógenos cada uno y una señal a 6.60 ppm debida a un protón vinílico.



Esquema 48

3. Malonato de dietilo y etóxido sódico.

En un tubo sellado se agitó a t.a. una disolución de malonato de dietilo y etóxido sódico en etanol, y al cabo de 1 hora sobre ella se añadió la quinolicinona **76** disuelta

en etanol.⁹¹ La mezcla se mantuvo con agitación durante tres días a una temperatura que se incrementó desde 90 a 130 °C debido a que no se apreciaban cambios en c.c.f. ni en ¹H-RMN. Finalmente se recuperó la sustancia de partida como producto mayoritario.

4. Cianoacetato de etilo, anhídrido acético y tricloruro de hierro.

En un tubo sellado se añadieron 0.76 equivalentes de cianoacetato de etilo, 1.26 equivalentes de anhídrido acético, 1 equivalente del compuesto tetracíclico **76** y 0.03 equivalentes de FeCl₃.⁹² La mezcla de reacción se mantuvo con agitación constante durante 6 h a t.a. y después 12 h a 135 °C, siguiendo su evolución por c.c.f. Una vez elaborada, se intentó purificar mediante cromatografía en columna (DCM/AcOEt 7:3) de la que se obtuvo una mezcla compleja de productos.

5. Malononitrilo, trietilamina, pentóxido de fósforo y ácido acético.

Al compuesto indólico **76** disuelto en ácido acético glacial se le añadió trietilamina, pentóxido de fósforo y malononitrilo.⁹³ La mezcla se agitó a t.a. durante 4 horas, observando por c.c.f. la total desaparición del producto de partida. Después de separar el producto mayoritario mediante c.c.f. preparativa, los espectros de ¹H-RMN, ¹³C-RMN, GC-MS e IR mostraron que se trataba de una mezcla de dos productos, apareciendo en uno de ellos una señal de un protón olefínico a 6.15 ppm, similar a la mencionada en el apartado 2, aunque no se pudo confirmar la estructura.

En resumen, parece que los problemas de la reacción de Knoevenagel sobre **76** podrían estar relacionados, por un lado, con la reactividad del hidrógeno en α al nitrógeno y, por otro, con la ausencia de sustituyentes en alfa al carbonilo, como los casos presentes en la figura 10 (para los que se han descrito reacciones de condensación similares),⁸⁹ lo que podría propiciar en nuestro caso reacciones laterales por las posiciones en alfa a la cetona.

⁹¹ Khalil, Z.; Yanni, A.; Khalaf, A.; Abdel-Hafez, A.; Abdo, R. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1988**, *61*, 1345.

⁹² Bongen, M.; Von Itter, F.; Feld, M. *Pat. Alem.* DE4237897 (A1) – 1994-05-11.

⁹³ Töke, L.; Gombos, Z.; Blaskó, G.; Honty, K.; Szabó, L.; Tamás, J.; Szántay, C. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*(14), 2501.

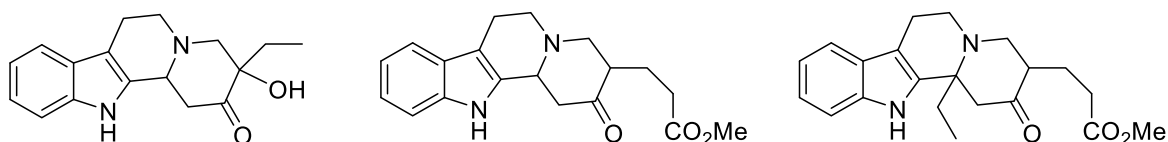


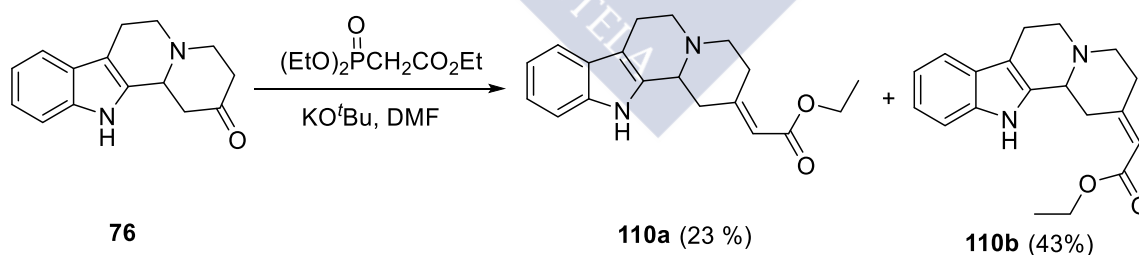
Figura 10

3.5.2 Reacciones de tipo Horner-Emmons

Tal y como habíamos intentado con el sistema abierto de azecinona, probamos la reacción de Horner-Emmons sobre el sistema de quinolicinona.

1. Reacción de la quinolicinona **76** con 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo

A una disolución de 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo y *tert*-butóxido potásico en DMF se adicionó el compuesto **76** a 0 °C.⁹⁴ La mezcla se mantuvo con agitación a 0 °C y se siguió su evolución por c.c.f., observándose al cabo de 6 h desaparición del sustrato de partida. Tras una separación en cromatografía en columna se aislaron los productos en un 23% y 43% de rendimiento, que se identificaron como los isómeros **110a** y **110b** sobre la base de sus espectros de ¹H-RMN, ¹³C-RMN, DEPT, GC-MS, HMQC, COSY y nOe.



Esquema 46

El compuesto **110a** presenta como señales características en ¹H-RMN un triplete a 1.31 ppm y un cuatriplete a 4.20 ppm, debidos al etilo, y un singulete a 5.78 ppm debido al protón olefínico.

⁹⁴ Blaskó, G.; Knight, H.; Honty, K.; Szántay, C. *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 655.

En el espectro de ^{13}C -RMN se observan diecinueve átomos de carbono y resultan relevantes los siguientes: a 14.3 ppm y a 60.1 ppm los carbonos del etilo; a 115.4 ppm (CH) y a 157.6 ppm (C) los carbonos olefínicos, y a 165.5 ppm el carbonilo del éster.

En espectrometría de masas aparece el pico base a 169 (100%) y el pico del ión molecular a 310 (M^+ , 64%).

El compuesto **110b** presenta como señales características en ^1H -RMN un triplete a 1.29 ppm y un cuatriplete a 4.19 ppm debidos al grupo etilo, y un singulete a 5.70 ppm debido a un protón olefínico.

En ^{13}C -RMN se observan de nuevo diecinueve átomos de carbono y resultan relevantes los siguientes: a 14.2 ppm y a 59.9 ppm los carbonos del grupo etilo; a 114.9 ppm (CH) y a 158.1 ppm (C) los carbonos olefínicos, y a 167 ppm el carbonilo del éster.

En espectrometría de masas aparece el pico base a 169 (100%) y el pico del ión molecular a 310 (M^+ , 75%)

La asignación de la estereoquímica del doble enlace se realizó mediante una serie de experimentos nOe en un espectrómetro de 500 MHz. En el caso del compuesto minoritario, la irradiación de la señal a 5.78 ppm (H en α al éster) produjo un incremento del 6.7% en la señal de uno de los protones del metileno que muestra acoplamiento con el protón metínico. Además, al irradiar el protón del indol también se observa nOe con el protón metínico (1.4 %) y con un hidrógeno del grupo metileno próximo (5.2%), lo que nos indica que se trata del isómero **110a** (figura 11).

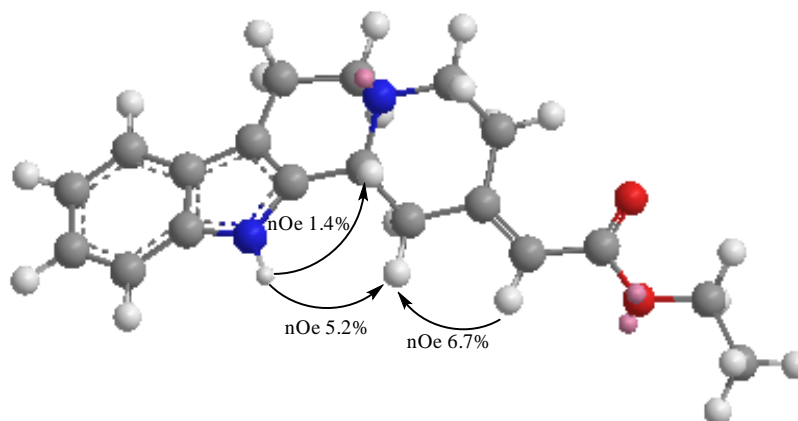


Figura 11. Datos de nOe del isómero 110a

Para el caso del compuesto mayoritario, por irradiación del protón del indol se observa nOe con el metileno más cercano (3.9%) y con el protón metínico (1.4%), al igual que en el isómero anterior. Además, la irradiación del protón olefínico mostró un 3.75% de incremento en la señal de un metileno distinto al que se presentaba en el isómero anterior (figura 12), lo que nos permite concluir que se trata del isómero de geometría (*Z*).

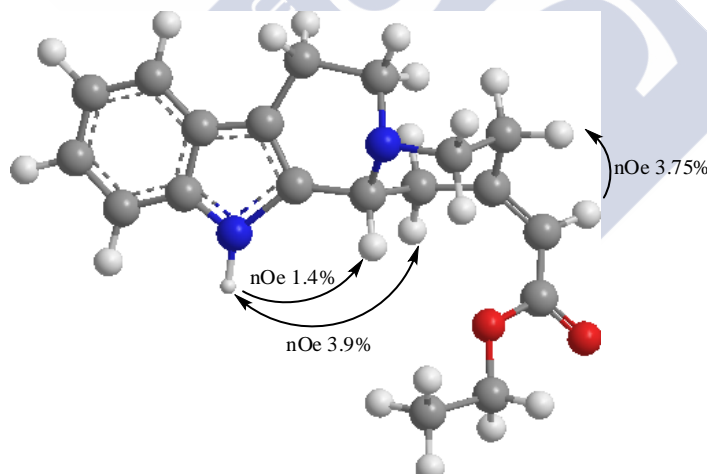
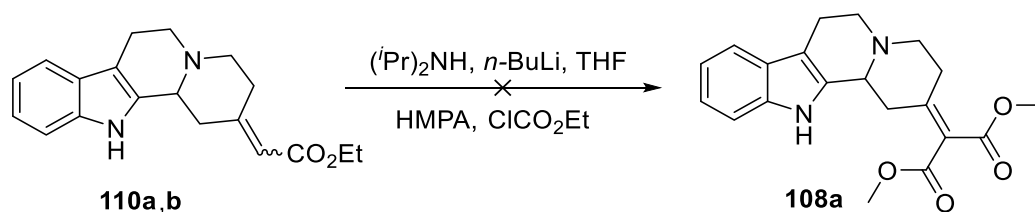


Figura 12. Datos de nOe del isómero 110b

Conseguida la reacción de olefinación, intentamos a continuación la etoxicarbonilación de la posición α al éster como vía de acceso al compuesto **108a**.

Para ello, sobre una disolución de diisopropilamina y hexametilfosforamida en THF se añadió *n*-BuLi a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla se mantuvo con agitación durante 15 min y

a continuación se adicionó una fracción de la reacción anterior que contenía ambos isómeros (**110a,b**), manteniéndose a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 h.⁹⁵ Después, se trató con cloroformiato de etilo y se dejó a t.a. Sin embargo, tras 72 h no se observó evolución alguna, recuperándose sustancia de partida.



Esquema 49

De todos modos, y dado que la reacción de Horner-Emmons sí había funcionado, cabía la posibilidad de introducir el resto de malonato utilizando como reactivo directamente (dietoxifosforil)malonato de dietilo.

2. Reacción de la quinolicinona **76** con 2-(dietoxifosforil)malonato de dietilo

En un intento de introducir simultáneamente los dos grupos éster mediante una reacción de Horner-Emmons, se preparó el fosfonato **114** siguiendo el método descrito por Thomson.⁹⁶ Se hizo reaccionar 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo con NaH en THF a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y a continuación se adicionó lentamente cloroformiato de etilo a t.a. Se siguió su lenta evolución por c.c.f. durante cinco días, al final de los cuales el crudo se purificó mediante destilación. De las fracciones destiladas pudo obtenerse el producto deseado **114** en bajo rendimiento y una mezcla de **114** y sustancia de partida.

En el espectro de ^1H -RMN se aprecia un multiplete entre 1.28-1.39 ppm que integra por doce protones y que se corresponde con los cuatro grupos metilo; un doblete a 2.96 ppm ($^2J_{\text{H-P}} = 21.5\text{ Hz}$) que integra por uno y que se trata del hidrógeno

⁹⁵ Zhu, Q.; Qiao, L.; Wu, Y.; Wu, Y-L. *J. Org. Chem.* **2001**, 66(8), 2692.

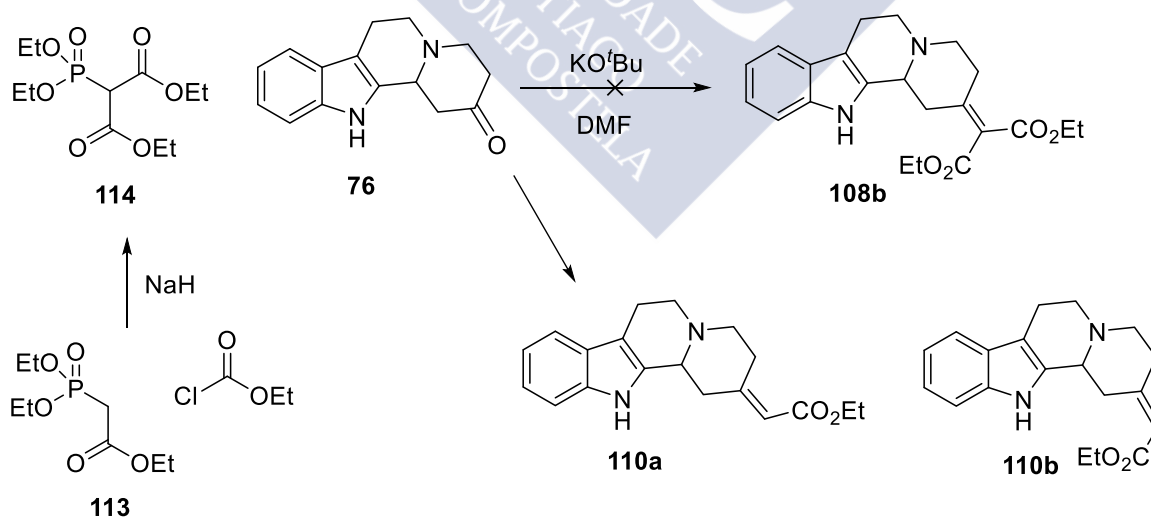
⁹⁶ Thompson, J. *J. Org. Chem.* **1965**, 30(12), 4276.

en α a los dos grupos éster, y por último, un multiplete a 4.19-4.32 ppm que integra por los ocho protones correspondientes a los cuatro grupos CH_2 .

En el DEPT se observan las señales de los grupos metilo a 14.1 (doble intensidad) y a 16.4 ppm, esta última desdoblada por la presencia del fósforo ($^3J_{P-C} = 6.3$ Hz). A 33.4 ppm la señal correspondiente al único CH de la molécula, desdoblado también por la presencia del fósforo ($^1J_{P-C} = 134$ Hz). Finalmente, a 62.4 (doble intensidad), y a 63.8 ppm ($^2J_{P-C} = 6.3$ Hz) aparecen las señales de los grupos CH_2 .

En espectrometría de masas de ionización química se observa el pico del ión molecular a 297 ($M+H^+$, 100 %).

Una vez obtenido el fosfonato **114**, se hizo reaccionar con la cetona **76** y *tert*-butóxido potásico en DMF. La mezcla se mantuvo con agitación constante durante 6 h a 0 °C y al no observar evolución por c.c.f. permaneció 16 h más a t.a. Finalmente, dado que tampoco se observó cambio alguno, se calentó en un baño de silicona a 90 °C durante tres días, obteniéndose en estas condiciones la mezcla de isómeros **110a** y **110b**, en proporción 1:1.8 respectivamente, según se determinó mediante RMN de protón.



Esquema 50

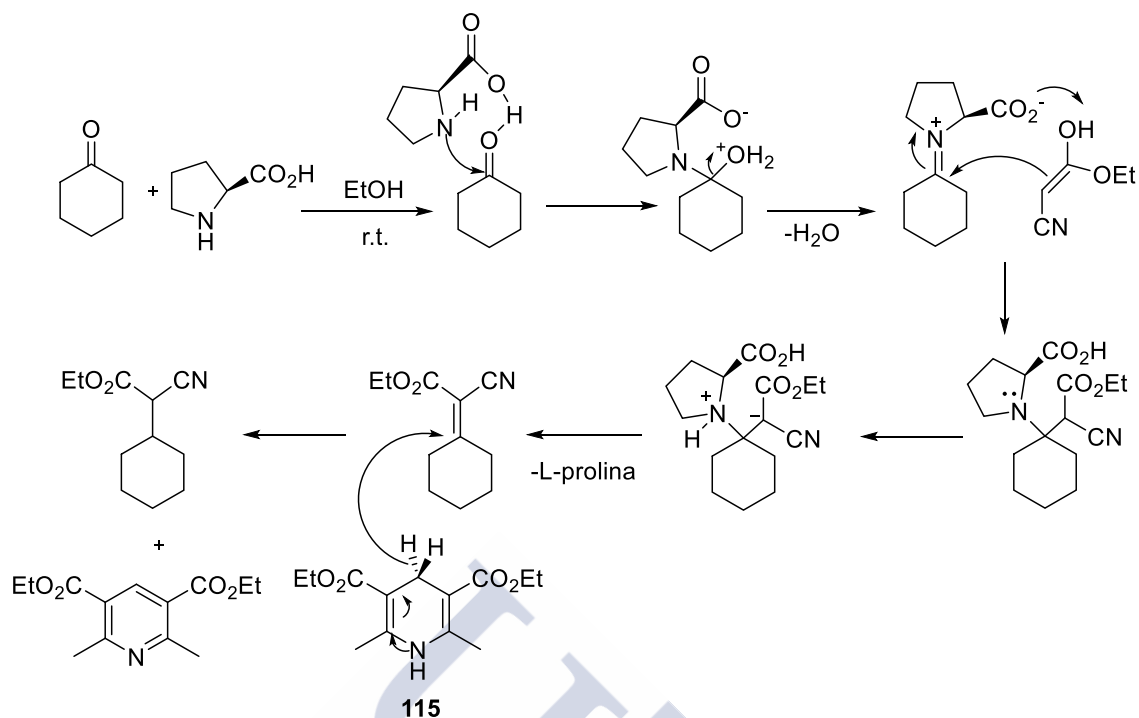
Probablemente, el medio de reacción en el que se encuentra el fosfonato **114** estaría contaminado con su precursor **113** que sería el que reaccionase con la quinolicinona **76**.

3.5.3. Reacción tándem Knoevenagel–reducción

Los estudios de olefinación descritos en los apartados anteriores muestran que la reacción de Knoevenagel no transcurre adecuadamente ni sobre el sistema abierto de azecinona ni sobre el cerrado de quinolicinona. La reacción de Horner-Emmons sí había funcionado, pero sólo nos permite introducir uno de los dos grupos carboxilo en el carbono C16. Y en ambos casos se precisaba a continuación de una reducción.

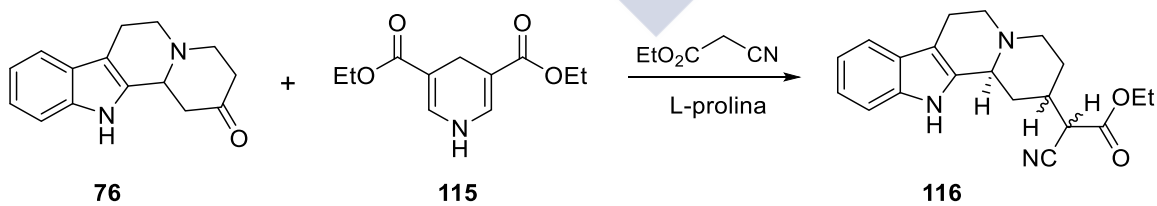
Descubrimos entonces que recientemente se había publicado la reacción tándem Knoevenagel-reducción de cetonas con cianoacetato y malononitrilo.⁹⁷ En la reacción se utiliza prolina como catalizador y el éster de Hantzsch (**115**) como reductor, el cual funciona de manera similar a la nicotinamida en el NADH. El mecanismo más plausible para este proceso tándem transcurre por reacción de la prolina con la cetona generando el catión iminio, que es un excelente electrófilo en la reacción de tipo Mannich con el cianoacetato de etilo; tras la eliminación de prolina y reducción del doble enlace con el éster de Hantzsch se obtendría el producto final.

⁹⁷ Ramachary, D.; Kishor, M.; Reddy, G. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1641.



Esquema 51

En nuestro caso, cuando se trató la quinolicinona **76** en EtOH con cianoacetato de etilo, el éster de Hantzsch (**115**) y L-prolina a t.a. se obtuvo una mezcla de los cuatro ésteres isómeros de **116** en rendimiento cuantitativo. Por cromatografía fue posible separar dos fracciones; la fracción minoritaria (20%), menos polar, consistía en una mezcla de isómeros en proporción 45:55, según el espectro de RMN de protón; la fracción mayoritaria (79%), más polar, era una mezcla en proporción 63:37.



Esquema 52

En el espectro de ¹H-RMN de la fracción minoritaria destacan dos tripletes a 1.35 y 1.36 ppm, que se corresponden con los grupos metilo del éster, y entre 4.11 y 4.33 ppm se observa un multiplete que integra por seis hidrógenos, correspondiente a

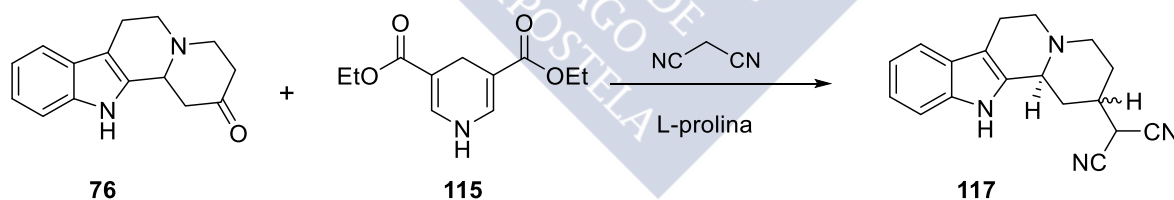
los dos hidrógenos del metileno del éster para cada isómero y los otros dos se relacionan con ambos hidrógenos en α al CN.

En el espectro de ^{13}C -RMN aparecen veinte carbonos por isómero entre los que se encuentran dos grupos etilo a 13.9 y 14.0 ppm, y a 62.3 y 62.9 ppm, y dos CH en α al éster a 43.4 y 43.5 ppm.

La fracción mayoritaria presenta un triplete a 1.35 ppm que integra por seis hidrógenos, y un multiplete entre 4.12 y 4.35 ppm que integra también por seis hidrógenos, que se relaciona con los dos hidrógenos del metileno del éster para cada isómero y los hidrógenos en α al CN. Igualmente, en el espectro de ^{13}C -RMN aparecen veinte señales destacando las de ambos etilos a 14.0 y 63.0 ppm, y a 41.7 y 41.9 ppm las correspondientes a los CH en α al éster de los dos isómeros.

Probablemente la clave del éxito de este proceso tandem radica en la suavidad de las condiciones del proceso de olefinación y en la interceptación de la olefina producida mediante la reducción *in situ*, lo que minimiza posibles reacciones laterales.

De manera semejante, cuando se hizo reaccionar la quinolicinona **76** con malononitrilo, en las condiciones anteriores, se obtuvo una mezcla de los dos diastereoisómeros del producto **117** en un 23% y 53% respectivamente.⁹⁸



Esquema 53

En el espectro de ^1H -RMN del isómero minoritario, el menos polar, destacan la presencia de un doblete a 4.96 ppm ($J = 6.5$ Hz) debido al hidrógeno en α a los dos

⁹⁸ Cabe mencionar que en otro ensayo en el que se utilizó DMSO en vez de EtOH los rendimientos fueron ligeramente más bajos, del 25% y 31% respectivamente.

grupos ciano, un multiplete entre 1.48 y 1.60 ppm que se corresponde con el hidrógeno que se encuentra en β a ambos cianos, y a 10.89 ppm aparece un singulete ancho que se relaciona con el protón del indol. En el espectro de ^{13}C -RMN se observan dieciocho carbonos, entre los que cabe destacar los dos grupos ciano a 113.1 y 113.2 ppm, y dos CH, a 27.8 ppm y a 36.1 ppm.

El espectro de ^1H -RMN del isómero mayoritario, muestra como señales más representativas un multiplete entre 1.79 y 1.82 ppm que se relaciona con el hidrógeno en β a los dos grupos ciano, a 4.23 ppm se observa un singulete ancho que se corresponde con el protón en α a los mismos, y a 7.91 ppm aparece el protón del indol. En el espectro de ^{13}C -RMN se observan dieciocho carbonos, entre los que cabe destacar la aparición de dos CH a 27.4 y a 34.3 ppm, y a 111.7 ppm dos carbonos cuaternarios (CN).

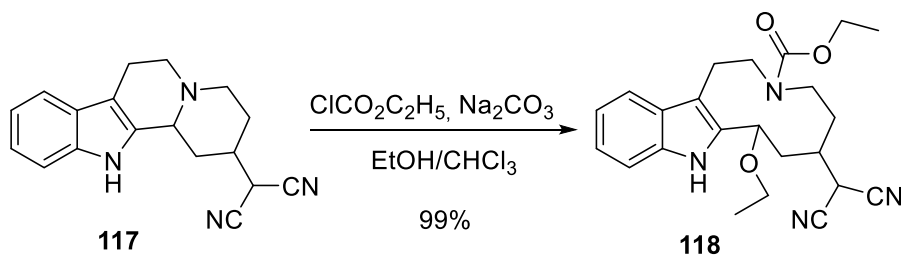
Una vez lograda la introducción del centro nucleofílico C16 en el esqueleto de quinolicina, los pasos siguientes serían la apertura del sistema de quinolicina, la introducción en la posición 3 de un carbonilo y la introducción en el N de un grupo saliente como el tosilo, circunstancias ambas que deben favorecer el ataque de C16 sobre la posición 3 del indol.

3.6 Apertura del sistema de quinolicina

Los primeros ensayos de apertura del anillo de quinolicina se llevaron a cabo por reacción de la mezcla de isómeros de **117** con 4 equivalentes de cloroformiato de etilo en etanol, y en presencia de carbonato sódico.⁹⁹ En estas condiciones se obtuvo en rendimiento casi cuantitativo el compuesto **118**, que incorpora un resto etoxilo en la posición 3 debido al ataque nucleófilo del disolvente. La presencia del grupo etoxilo se evidencia en ^1H -RMN por dos metilos, uno a campo alto a 0,4 ppm (debido seguramente a su disposición sobre el anillo indólico) y el otro a 1,18 ppm; y en ^{13}C -RMN por dos metilenos a 61,7 y 65,1 ppm, y un único carbonilo a 157,8 ppm.

⁹⁹ Sakai, S.; Yamanaka, E.; Dolby, L. *Heterocycles*, **1976**, 4, 981.

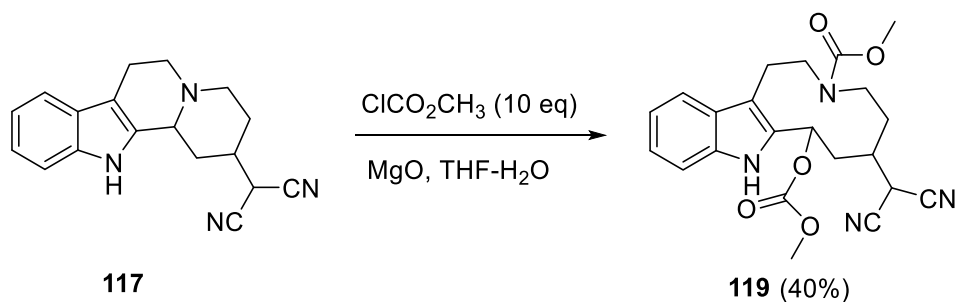
En espectrometría de masas de impacto electrónico se corrobora la masa del compuesto. El pico del ión molecular aparece a $m/z = 408$ (M^+ , 8%), y el pico base a $m/z = 363$ (100%).



Esquema 54

Ya que necesitamos el hidroxilo libre en la posición 3, probamos entonces las condiciones de Sakai⁸² empleadas con anterioridad para la apertura de la quinolicinona **76** (esquema 40). Así, a la mezcla de isómeros de **117** disuelta en THF- H_2O se le añadió óxido de magnesio; la disolución se enfrió a 0 °C y se adicionó exceso de cloroformiato de metilo (10 equivalentes) continuando la reacción a t.a. durante 4 horas. Sin embargo, en estas condiciones la reacción condujo al compuesto **119** (40% rdto), que incorpora además un grupo carbonato en la posición 3, debido probablemente a la reacción del grupo OH con el gran exceso de cloroformiato (10 equivalentes). La presencia del grupo carbonato se pone de manifiesto claramente en ^1H -RMN gracias al protón geminal al carbonato, que aparece ahora como un doblete (un doblete con el grupo hidroxilo libre), y los dos grupos metoxilo a 2.74 y 3.75 ppm. En ^{13}C -RMN se observan señales a 154.6 y 158.4 ppm, correspondientes a los dos grupos carbonilo.

En espectrometría de masas de impacto electrónico se corrobora la masa del compuesto. El pico del ión molecular aparece a $m/z = 424$ (M^+ , 21%), y el pico base a $m/z = 156$ (100%).

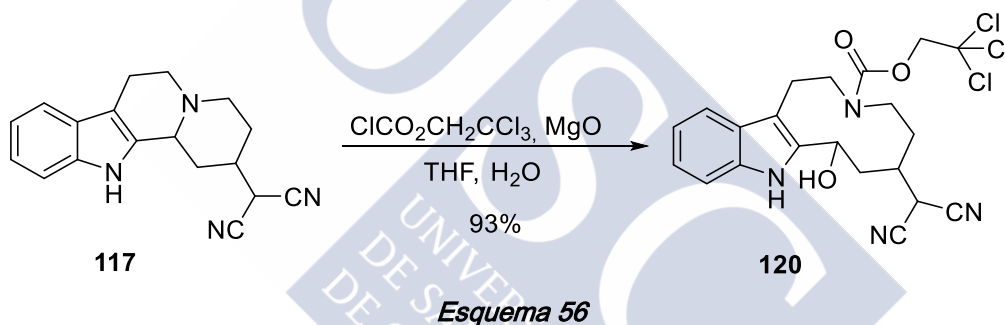


Esquema 55

Finalmente, por reacción de **117** con cloroformiato de tricloroetilo (2 equivalentes) en THF-H₂O y en presencia de óxido de magnesio pudo obtenerse el producto deseado, **120**, en un 93% de rendimiento. La elección del cloroformiato de tricloroetilo tiene que ver con la suavidad de las condiciones para la desprotección del carbamato.

Las señales más significativas en ¹H-RMN son un doblete y un doble doblete a 4.73 y 5.20 ppm debidos al grupo OH y al protón de la posición 3 respectivamente, mientras que en ¹³C-RMN destaca la señal a 64.9 ppm debida al CHOH y el grupo metileno del tricloroetilo a 74.0 ppm.

En espectrometría de masas de impacto electrónico se corrobora la masa del compuesto. El pico base aparece a $m/z = 144$ (100%), y el pico del ión molecular a $m/z = 482$ (M⁺, 38%), mostrando el conjunto isotópico típico de tres átomos de cloro.



3.7 Oxidación del alcohol **120** e intentos de tosilación del N indólico

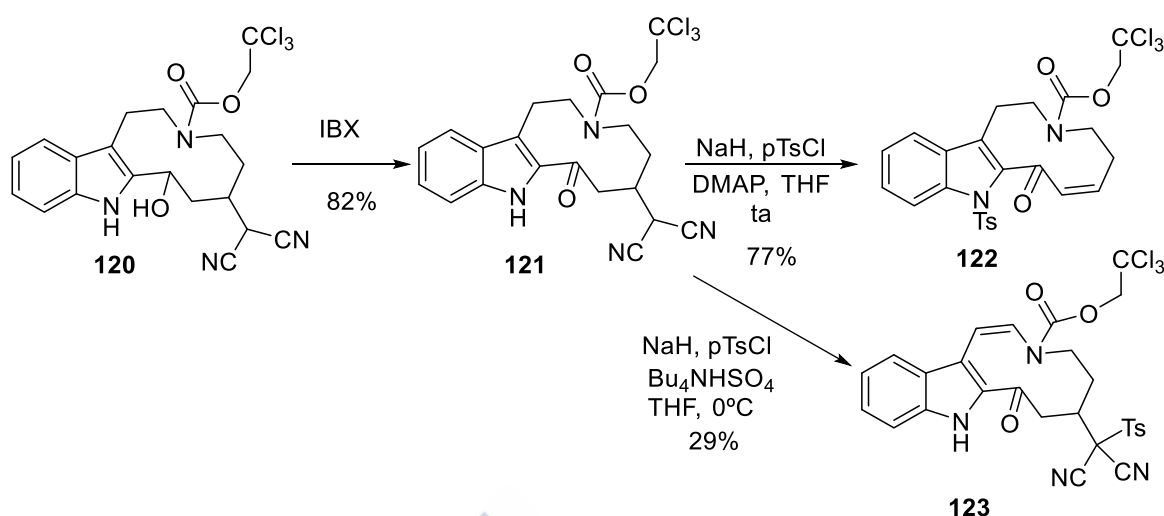
Una vez conseguida la apertura del anillo de quinolicina, y con el resto nucleofílico C16 en posición, sólo nos restaban dos transformaciones que debían favorecer el ataque de un nucleófilo sobre el indol: situar un carbonilo en la posición 3 y el grupo tosilo sobre el átomo de nitrógeno. Para evitar posibles interferencias del grupo hidroxilo en la tosilación, decidimos llevar a cabo en primer lugar la oxidación. Esta tuvo lugar fácilmente por reacción de **120** con Dess-Martin en *tert*-butanol obteniéndose el compuesto **121** en un 47% de rendimiento. No obstante, el rendimiento mejoró sustancialmente con el uso de IBX en acetato de etilo a reflujo, que dio lugar al producto en un 82%.

En el espectro de ^1H -RMN del compuesto oxidado **121** se observa un singulete ancho a 4.43 ppm que integra por dos protones, correspondiente al metileno del carbamato; a 4.83 ppm aparece una señal de doblete que integra por un protón y que se corresponde con el protón en α a los grupos ciano; y a 11.10 ppm se observa un singulete ancho mucho más desapantallado que en los anteriores compuestos por la presencia del carbonilo y que se trata del protón del indol. En el espectro de carbono aparece a 191.8 ppm el carbonilo de la cetona.

Con el grupo ceto ya introducido, intentamos la N-tosilación del indol. Para ello se hizo reaccionar **121** con NaH y cloruro de tosilo en THF a t.a. durante 4.5 horas, observando la desaparición de la sustancia de partida y la formación de un nuevo producto por c.c.f. Tras la elaboración y purificación por cromatografía se separó el compuesto mayoritario, que creemos no se corresponde con el producto deseado sino con la estructura **122**. Aunque ha tenido lugar la tosilación del nitrógeno indólico, se ha perdido el resto de malononitrilo, seguramente explicable a través de una retro-Michael.

En el espectro de ^1H -RMN de **122** se observa un singulete que debido a la presencia de rotámeros aparece desdoblado en dos señales a 2.27 y 2.29 ppm y que integra por tres protones, correspondientes al metilo del tosilo; y entre 6.3 y 6.6 ppm un multiplete debido a un protón olefínico.

En el espectro de carbono cabe destacar a 21.5 ppm el CH_3 del tosilo y dos CH (a 135 y 140 ppm, desdoblados por la presencia de rotámeros) que en HMQC correlacionan con el multiplete entre 6.3 y 6.6 ppm. Además de la presencia de dos carbonilos a 154.8 y a 188.7 ppm, correspondientes al carbamato y a la cetona respectivamente.



Esquema 57

Cambiando ligeramente las condiciones de la tosilación, cuando la reacción se llevó a cabo a 0 °C en presencia de Bu₄NHSO₄,¹⁰⁰ y se paró tras 1 hora, se obtuvo tras cromatografía un nuevo producto al que se le ha asignado la estructura **123** (29%) además de un 41% de la sustancia de partida. Con respecto a **122**, este nuevo compuesto presenta las señales debidas al grupo tosilo y un pico a 11.3 ppm que debe corresponderse con el NH del indol; también se observan dos protones vinílicos en la zona aromática con una constante de acoplamiento $J = 8.2$ Hz y un patrón completamente diferente del observado en **122**; la presencia del grupo malonato se pone de relieve en el DEPT donde aparecen los tres carbonos cuaternarios a 63.9, 109.1 y 110.1 ppm respectivamente. Es posible que la menor temperatura de reacción sea la causa de que no tenga lugar la retro-Michael observada anteriormente, aunque en este caso la sulfuración parece haber ocurrido en el átomo de carbono.

3.8 Tosilación de 76 y tándem

La secuencia investigada hasta el momento a partir de la quinolicinona **76** consistió en: a) tándem Knoevenagel-reducción; b) apertura del sistema de quinolicina a través de un ión acil-amonio, c) oxidación del hidroxilo en C3, y d) tosilación del N

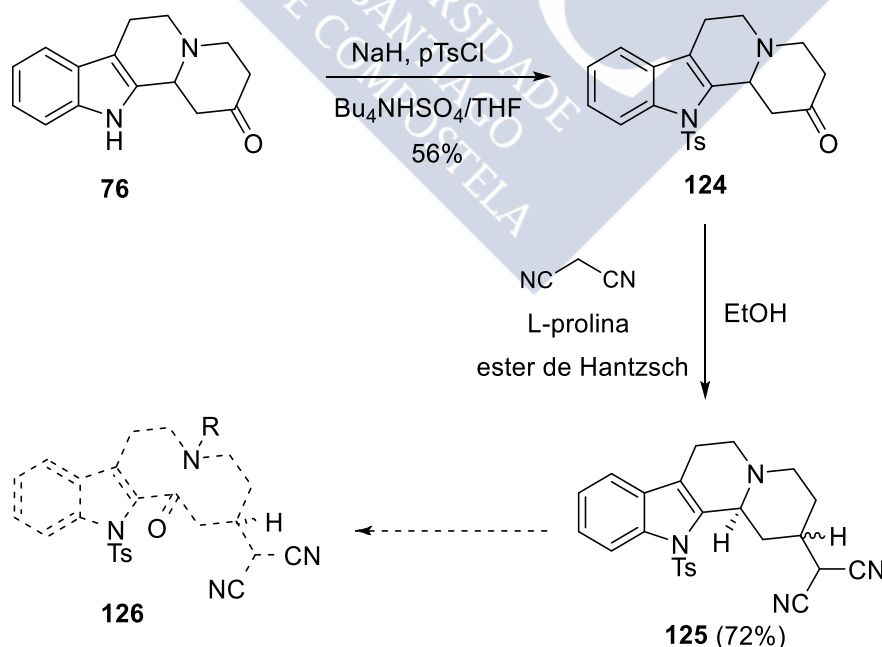
¹⁰⁰ Lögers, M.; Overman, L.; Welmake, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9139.

indólico. Debido a las dificultades encontradas en la tosilación del N indólico en el compuesto **121** debido fundamentalmente a su susceptibilidad al medio básico, nos planteamos la posibilidad de intentar esta reacción en primer lugar, a la que seguiría la introducción del resto de malononitrilo vía tandem Knoevenagel-reducción y finalmente la apertura del sistema de quinolicina.

Así, la quinolicinona **76** se hizo reaccionar con cloruro de tosilato en presencia de NaH y Bu₄NHSO₄ en THF.¹⁰⁰ Tras su elaboración y cromatografía se aisló el producto tosilado **124** en un 56% de rendimiento.

En su espectro de ¹H-RMN se observa un singulete a 2.27 ppm que integra por tres hidrógenos y que se corresponde con el metilo del grupo tosilato. Además, no se aprecia la señal característica del protón del indol en forma de singulete ancho que sale a campo bajo, y la zona aromática integra por ocho protones debido a la introducción del grupo p-toluensulfonilo.

En el espectro de ¹³C-RMN aparecen veintidós señales que confirman la introducción del tosilato en la molécula, siendo la más característica la del metilo a 22.4 ppm.



Esquema 58

Ya con el nitrógeno indólico tosilado, el compuesto **124** se sometió a las condiciones de la reacción tándem Koevenagel-reducción; se disolvió en EtOH y a la disolución se añadió malononitrilo, el éster de Hantzsch (**115**) y L-prolina. La mezcla se mantuvo con agitación a t.a. durante 48 horas y se purificó por cromatografía, obteniendo una mezcla inseparable de los dos productos isómeros del compuesto **125** (72% rdt).

A partir de **125**, el planteamiento sintético propuesto requeriría de la apertura del anillo de quinolicina y de la posterior oxidación a la azecinona **126** correspondiente. Sin embargo la inestabilidad en condiciones básicas que se le presume a esta azecinona, que debe ser el intermedio en la tosilación de **121**, que resultó en la degradación a **122** por pérdida del grupo malononitrilo, nos hizo abandonar esta línea de trabajo.

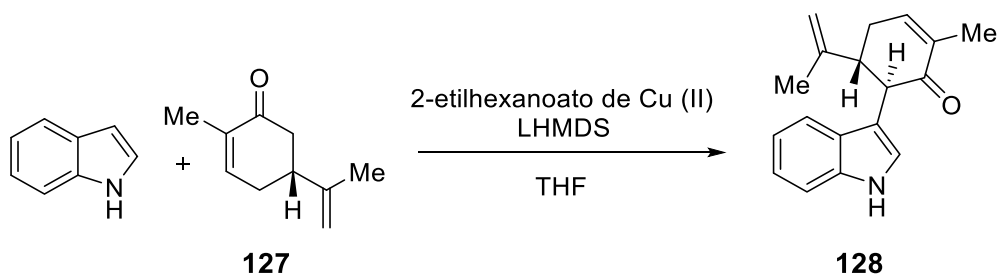
3.9 Intentos de ciclación intramolecular de 121

La dificultad para llevar a cabo la tosilación del compuesto **121** nos hizo pensar en las opciones para intentar la formación del enlace C7-C16 directamente desde dicho compuesto, bien por medio de un acoplamiento oxidativo o por medio de la activación del núcleo indólico con un compuesto de iodo hipervalente.⁷⁴

Revisando la bibliografía encontramos que P. Baran ha publicado el acoplamiento oxidativo de indoles y enolatos de cetonas.¹⁰¹ En el trabajo se lleva a cabo el acoplamiento de indol con carvona utilizando LHDMS como base y Cu (II) como oxidante obteniéndose el indol 3-sustituido.

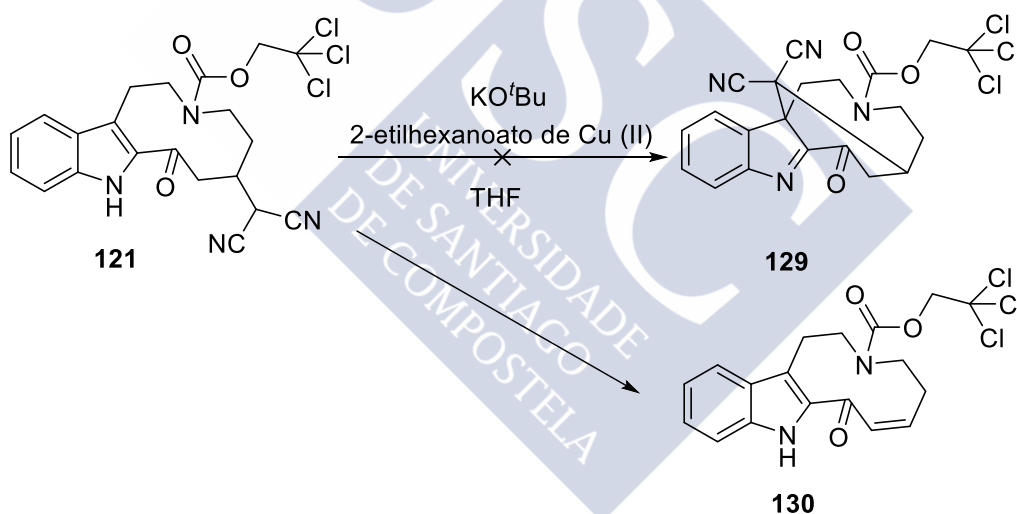
⁷⁴ a) Awang, D.; Vincent, A. *Can. J. Chem.* **1980**, *58* (15), 1589. b) Takayama, H.; Misawa, K.; Okada, N.; Ishikawa, H.; Kitajima, M.; Hatori, Y.; Murayama, T.; Wongseripipatana, S.; Tashima, K.; Matsumoto, K.; Horie, S. *Org. Lett.* **2006**, *8* (25), 5705.

¹⁰¹ a) Baran, P.; Richter, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*(24), 7450. b) Richter, J.; Whitefield, B.; Maimone, T.; Lin, D.; Castroviejo, P.; Baran, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*(42), 12857; y referencias citadas.



Esquema 59

Basándonos en este precedente, a una disolución de la azecinona **121** en THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se le añadió KO^tBu; tras 30 min a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se adicionó 2-etilhexanoato de Cu y la mezcla se dejó a t.a. siguiendo su evolución por c.c.f. durante 23 horas. Tras la elaboración, el crudo se purificó por cromatografía en columna, aislándose el producto **130** en un 20% de rdto, resultado que evidencia de nuevo la susceptibilidad de este tipo de estructuras hacia una retro-Michael.

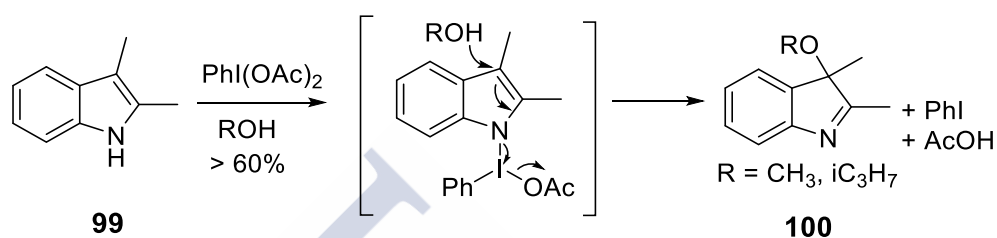


Esquema 60

En el espectro de ^1H -RMN del compuesto **130** se observan dos singletes a 4.81 y 4.82 ppm, que integran en conjunto por dos protones, debidos al metileno del carbamato; entre 6.35 y 6.48 ppm y entre 6.60 y 6.65 ppm aparecen dos multipletes que integran por un protón cada uno debidos a dos protones olefínicos; además también podemos observar el protón indólico desdoblado a 8.85 ppm. En el espectro de DEPT se observan dieciocho carbonos, entre los que cabe destacar a 75.0, 75.3

ppm el metileno del carbamato, desdoblado por la presencia de rotámeros; y a 135 y 140 ppm dos CH que correlacionan en HSQC con los protones olefínicos anteriores.

Otra de las opciones para llevar a cabo la formación del enlace C7-C16 en el compuesto **121** es la activación vía PIDA o PIFA del núcleo indólico. Como hemos mencionado anteriormente,⁷⁴ Awang ha publicado la adición intermolecular de alcoholes a indoles 2,3 disustituidos previa activación con PIDA.



Esquema 32

Nosotros llevamos a cabo un único intento a partir de **121**. Para ello, a una disolución de la azecinona **121** en THF a 0 °C se adicionó PIDA e hidruro sódico. La mezcla de reacción se llevó a t.a. y se agitó durante 4.5 h. Por c.c.f. se observó la formación de una mezcla compleja.

Probablemente, la inestabilidad de la azecinona **121** en el medio básico requerido para la ciclación abordada es la causa de nuevo de la descomposición observada.





CONCLUSIONES



4 Conclusiones

De acuerdo con los resultados obtenidos en este trabajo, se ha llegado a las siguientes conclusiones:

1. Se optimizó la síntesis multigramo de la indoloquinolizina **76**, que se obtuvo a partir de triptamina en una secuencia de 3 pasos con un rendimiento global del 45%.
2. La apertura del anillo de quinolicina en el compuesto **76** se llevó a cabo en las condiciones de Sakai, obteniéndose las azecinas **77a** y **77b**.
3. La condensación de Knoevenagel sobre la azecina **77b** no produjo el producto deseado; la presencia del hidroxilo libre dio lugar al producto de deshidratación en condiciones ácidas, y a una fragmentación retroaldólica en medio básico. Sobre el análogo O-sililado **106** no se observó reacción bajo condiciones de catálisis ácida. De manera similar, los intentos de llevar a cabo una reacción de Horner-Emmons sobre **77b** o su análogo sililado **106** condujeron a la obtención del producto de retroaldólica o eliminación respectivamente.
4. La introducción del resto C16 sí fue posible por reacción de la quinolicina **76** con malononitrilo o cianoacetato en presencia de L-prolina y el éster de Hantzsch, en una reacción tándem de condensación-reducción que condujo a los derivados **117** y **116** en rendimientos del 76% y 99%, respectivamente.
5. La apertura del anillo de quinolicina en el compuesto **117**, que incorpora el resto C16, se llevó a cabo en las condiciones de Sakai, usando cloroformiato de tricloroetilo, produciendo el azecinoindol **120** en un 93% de rendimiento.
6. Por oxidación del hidroxilo en **120** se obtuvo la azecina **121**, que ha demostrado ser bastante inestable en medio básico. La presencia del resto de malononitrilo en beta con respecto al carbonilo da lugar con facilidad a una reacción retro-Michael; que se observa tanto al tratar de tosilar el N indólico como en el intento de ciclación intramolecular con NaH y Cu(II).





PARTE EXPERIMENTAL



5 Parte Experimental

5.1 Procedimientos generales

Las reacciones sensibles a la humedad se realizaron bajo atmósfera inerte utilizando argón seco. Su secado se realizó mediante torres de material desecante (potasa, sulfato sódico anhidro, pentóxido de fósforo y tamices moleculares). Los disolventes utilizados o bien se adquirieron secos (sobre tamices moleculares, $\geq 99.7\%$ CG, para THF y DMF), o bien se secaron por destilación sobre un agente desecante adecuado, inmediatamente antes de su uso, en atmósfera de argón. Los agentes desecantes utilizados fueron Na/benzofenona (para THF), CaH_2 (para Et_3N , piridina, diisopropilamina) y tamices moleculares de 4 Å (para EtOH).

Las reacciones a baja temperatura se llevaron a cabo en baños de hielo seco y acetona.

En las cromatografías en capa fina se emplearon placas de aluminio con gel de sílice 60 F₂₅₄ Merck. Las manchas se visualizaron con luz UV (254 y 360 nm), o con diversas disoluciones reveladoras: molibdato amónico tetrahidratado y sulfato de cerio (IV) en ácido sulfúrico acuoso (10%) [2.5:1 (en peso)/500 ml] y disolución 1% de permanganato potásico y 2% carbonato sódico (1/1). En las cromatografías en columna a presión se empleó gel de sílice 60 (230-400 mesh ASTM) Merck.

Los espectros de RMN se registraron en espectrómetros Bruker DPX 250 MHz para ^1H y 62.89 MHz para ^{13}C , Varian Mercury 300 MHz para ^1H y 75.47 MHz para ^{13}C , Varian Inova 400 MHz para ^1H y 100 MHz para ^{13}C y, Bruker AMX 500 para ^1H y 125.77 MHz para ^{13}C , indicados en cada caso. Se utilizaron como disolventes deuterados, CDCl_3 y DMSO-d_6 , indicándose en cada caso. Los desplazamientos químicos se expresaron en unidades de δ , en ppm a campo bajo con respecto al tetrametilsilano o a la señal característica del disolvente y las constantes de acoplamiento J en Hz.

Los espectros de masas de ionización química se realizaron en un Espectrómetro Micromass Autospec y en un cromatógrafo de GC-MS de Agilent. Para impacto electrónico de baja resolución se ha empleado un espectrómetro de masas cuadrupolar Hewlett-Packard modelo HP5988A con inyección directa operando a 70 eV y para alta resolución se ha utilizado un Espectrómetro de Masas Micromass modelo Autospec.

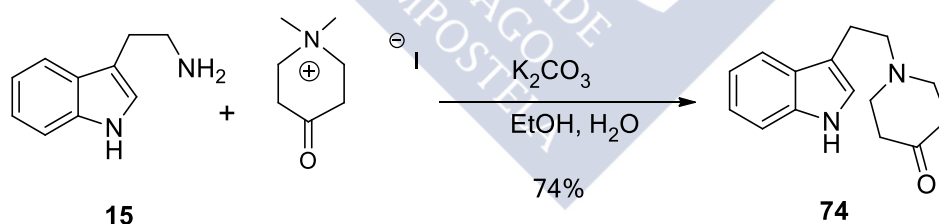
Los espectros de infrarrojo se realizaron en un espectrómetro Midac-Prospect IR, siendo el soporte empleado KBr o NaCl.

Para análisis elemental se empleó un analizador elemental LECO modelo CHNS-932.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Büchi.

5.2 Procedimientos experimentales

5.2.1 Preparación de 1-[2-(1*H*-Indol-3-il)etil]-piperidin-4-ona (74)



Esquema 61

En un matraz de dos bocas purgado bajo argón, dotado de un embudo de adición y un refrigerante, se le añadió triptamina (15) (12 g, 74.9 mmol, 1 equiv), etanol (310 ml), K_2CO_3 (20.7 g, 149.8 mmol, 2.04 equiv) y H_2O (80 ml). La mezcla de reacción se calentó en un baño de silicona y se agitó magnéticamente. Una vez alcanzada la temperatura de reflujo, se adicionó una disolución de yoduro de N,N-dimetil-4-oxopiperidinio (18.72 g, 73.4 mmol, 1 equiv) en agua (152 ml), durante 1.5 h. Al cabo

de 30 min, se mantuvo agitando sin calentamiento alguno durante 2 h y a continuación se concentró en el rotavapor para eliminar el disolvente.

El residuo acuoso se extrajo con CH_2Cl_2 (3x100 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El extracto se concentró en el rotavapor y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente DCM/MeOH al 3%, obteniéndose el producto **74** como un sólido cristalino de color anaranjado (13.25 g, 74%, R_f : 0.35).

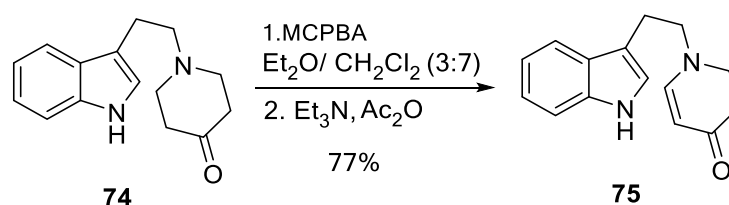
^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz), δ (ppm): 2.45 (t, J = 6.0 Hz, 4H, CH_2COCH_2), 2.74-2.87 (m, 6H, 3x CH_2), 2.94-3.0 (m, 2H, CH_2), 6.94 (d, J = 1.9 Hz, 1H, CHNH), 7.08-7.20 (m, 2H, CHCH), 7.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H, CHCNH), 7.6 (d, J = 7.5 Hz, 1H, CHCC), 8.4 (sa, 1H, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 62.89 MHz), δ (ppm): 23.2 (NHCHCCH_2), 41.0 (2x CH_2CO), 52.8 (2x CH_2N), 57.8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 111.1 (CHCNH), 113.5 (CCHNH), 118.4 (CHCC), 118.9 (CHCHCC), 121.5 (CHCHCHCC), 121.6 (CCHNH), 127.1 (CHCC), 136.0 (CHCNH), 209.4 (C=O).

P_f : 134 °C (P_f : 137-138 °C).¹⁰²

¹⁰² Kuehne, M.; Muth, R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2707.

5.2.2 Preparación de 1-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-2,3-dihidropiridin-4(1*H*)-ona (75)



Esquema 62

A una disolución del compuesto **74** (13.2 g, 54 mmol, 1 equiv) en CH_2Cl_2 (250 ml) enfriada a 0 °C en un matraz esférico purgado bajo argón y flameado, se le añadió gota a gota durante 1 h una disolución de ácido *m*-(cloroperoxi)benzoico purificado¹⁰³ (13.2 g, 76 mmol, 1.4 equiv) en una mezcla 3:7 de $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (100 ml). Tras 2 h de agitación a t.a., se enfrió de nuevo a 0°C y se le añadió Et_3N (30 ml) y acto seguido, se adicionó gota a gota una disolución de anhídrido acético (5 ml, 0.05 mol, 1.1 equiv) en CH_2Cl_2 (25 ml) en un tiempo aproximado de 30 min. Finalmente, se dejó la mezcla en agitación durante 30 min a 0 °C. Al cabo de ese tiempo se comprobó la desaparición total del producto de partida. La reacción se siguió por c.c.f. (DCM/MeOH 5%, R_f : 0.37).

La mezcla de reacción se lavó con una disolución saturada de carbonato sódico (3x150 ml) y a continuación, dos veces con agua fría. La fase orgánica se secó con sulfato sódico y después se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna, utilizando como eluyente DCM/MeOH al 4% y se obtuvo finalmente el compuesto **75** (9.98 g, 77%) como un sólido amarillo claro.

¹⁰³ Para llevar a cabo la purificación de MCPBA, se prepararon tres disoluciones distintas: una de dihidrogenofosfato potásico (6.87 g en 500ml de H_2O), otra de NaOH (1.60 g en 391 ml de H_2O) y una tercera de MCPBA (30 g en 300 ml de CH_2Cl_2). Se mezclaron las dos primeras en un erlenmeyer de un litro para hacer de tampón de pH 7.4. La purificación se realizó en un embudo de decantación donde la disolución de MCPBA se lavó repetidas veces con la disolución tampón. A continuación, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para eliminar el disolvente.

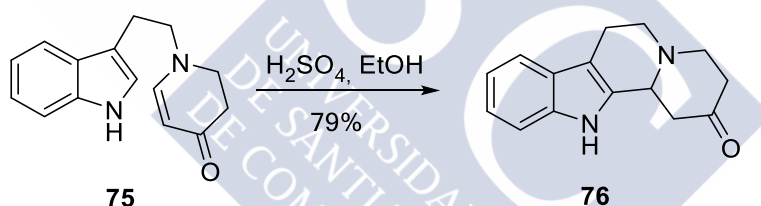
^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz), δ (ppm): 2.44 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.07 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.30-3.53 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 4.81 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, NCHCHCO), 6.77 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, CH_2NCH), 7.01 (sa, 1H, NHCH), 7.12-7.30 (m, 2H, 2xArH), 7.40 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, CHCNH), 7.57 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, CHCCCH_2), 8.25 (sa, 1H, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 62.89 MHz), δ (ppm): 24.9 ($\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 35.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 46.5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 56.3 ($\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 96.6 (CHCO), 110.8 (CCCH_2CH_2), 111.6 (CHCNH), 118.0 (CHCCNH), 119.2 (CHCHCHCNH), 121.9 (CHCHCNH), 123.0 (CHNH), 126.6 (CCNH), 136.5 (CNH), 154.9 (CHCHCO), 191.6 (C=O).

P_f : 152 °C (P_f : 162-163 °C).¹⁰²

5.2.3 Preparación de 3,4,6,7,12,12b-hexahidroindolo

[2,3-*a*]quinolincin-2(1*H*)-ona (76)



Esquema 63

En un matraz esférico, purgado bajo argón y flameado, se preparó una disolución del compuesto **75** (9.98 g, 42 mmol, 1 equiv) en etanol (50 ml) y se adicionó ácido sulfúrico al 10% (25 ml H_2SO_4 , 225 ml H_2O). La mezcla de reacción se agitó magnéticamente y el avance de la reacción se siguió por gases masas y por c.c.f. (DCM/MeOH 5%, R_f : 0.38).

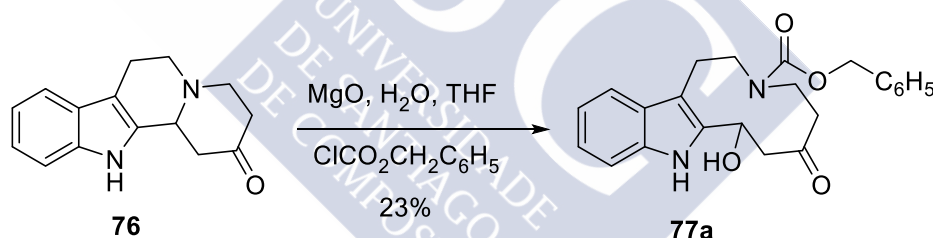
Al cabo de 4 h se filtró, se dejó enfriar y se basificó con hidróxido sódico concentrado. A continuación, se extrajo con cloroformo (3 x 50 ml), se lavó con 100 ml de salmuera y se secó con sulfato sódico anhidro. Finalmente, se concentró a presión reducida obteniéndose un sólido de color naranja (7.85 g, 79%).

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz), δ (ppm): 2.49 (da, J = 11.5 Hz, 1H, CHCH₂CO), 2.53-2.90 (m, 6H), 2.94-3.15 (m, 1H), 3.18-3.40 (m, 2H), 3.63 (da, J = 11.5 Hz, 1H, CHCH₂CO), 7.00-7.22 (m, 2H), 7.32 (d, 1H, J = 7.7 Hz, 1H, CHCCNH), 7.50 (d, J = 7.1 Hz, 1H, CHCNH), 8.00 (sa, 1H, NH).

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.89 MHz), δ (ppm): 22.2 (CCH₂CH₂N), 42.0 (CH₂CO), 46.1 (CH₂CO), 52.2 (NCH₂), 54.6 (NCH₂), 58.9 (NCHCH₂CO), 108.7 (CCH₂), 111.6 (CHCNH), 118.7 (CHCCNH), 120.0 (CHCHCCNH), 122.2 (CHCHCNH), 127.4 (CHCCN), 133.7 (NCHC), 136.7 (CHCN), 208.9 (C=O).

P_f: 176-178 °C (P_f: 186-187 °C).¹⁰²

5.2.4 Preparación de 8-hidroxi-6-oxo-1,2,4,5,6,7,8,9 octahidro-3*H*-azecino[5,4-*b*]indol-3-carboxilato de bencilo (77a)



Esquema 64

En un matraz de fondo redondo, purgado bajo argón, se añadió el compuesto **76** (50 mg, 0.21 mmol, 1 equiv) y MgO (200 mg, 5 mmol, 23.8 equiv) en una mezcla de aproximadamente 5 ml de THF y 2 ml de H₂O. La mezcla enfriada a 0 °C se trató con ClCO₂CH₂C₆H₅ (0.28 ml, 1.9 mmol, 9.1 equiv) y se dejó con agitación magnética a temperatura ambiente.¹⁰⁴ El avance de la reacción se siguió por c.c.f. (AcOEt/Hexano

¹⁰⁴ La reacción se llevó a cabo también utilizando DMSO como disolvente pero al cabo de 24 h tan sólo pudimos recuperar el éster de Hantzsch y su producto de oxidación, ya que el producto de reacción no pudo extraerse del medio acuoso.

7:3), observándose al cabo de 72 h la formación de producto final (R_f : 0.28) junto con sustancia de partida en pequeña cantidad.

Se filtró la mezcla de reacción y el filtrado fue concentrado en el rotavapor para eliminar el THF. A continuación el residuo se acidificó con una disolución de HCl 1N y se extrajo con CH_2Cl_2 . El extracto orgánico se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4 , se concentró a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna (AcOEt/Hexano 3:2), obteniéndose así el producto **77a** (19 mg, 23%) como un sólido blanquecino.

^1H -RMN a 373 K ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz), δ (ppm): 2.11-2.15 (m, 1H), 2.31 (ddd, J = 15.9, 7.0, 2.3 Hz, 1H), 2.73 (ddd, J = 15.0, 7.5, 3.2 Hz, 1H), 3.06 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.10-3.19 (m, 2H), 3.19-3.27 (m, 1H), 3.58-3.70 (m, 2H), 5.01 (d, J = 12.6 Hz, 1H, OCH_2), 5.08 (d, J = 12.6 Hz, 1H, OCH_2), 5.13 (da, J = 10.3 Hz, 1H, HOCH), 5.33 (d, J = 3.1 Hz, 1H, OH), 6.93 (t, J = 7.0 Hz, 1H, ArH), 7.05 (t, J = 7.0 Hz, 1H, ArH), 7.28-7.40 (m, 7H, ArH), 10.45 (sa, 1H, NH).

^{13}C -RMN a 373 K ($\text{DMSO}-d_6$, 125.75 MHz), δ (ppm): 23.4 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 41.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 43.4 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 49.0 (CHOHCH_2CO), 53.2 ($\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 62.5 (CHOH), 65.6 (CH_2O), 108.4 ($\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 110.5 (CHCNH), 117.6 (2xCH), 120.3 (CH), 126.9 (CH), 127.0 (CH), 127.3 (C), 127.7 (CH), 135.4 (C), 136.4 (C), 136.5 (C), 137.0 (C), 155.0 (NCOOCH_2), 207.4 (CO).

EM (IE), m/z (%): 392 (M^+ , 0.20%), 91 (100%).

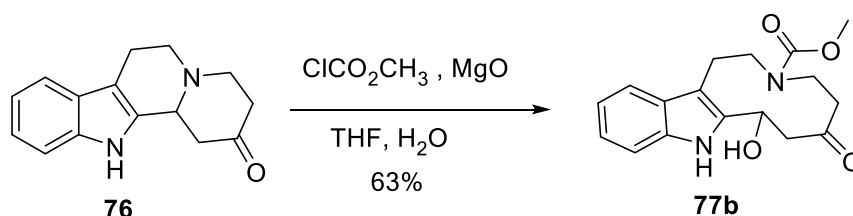
EM (IQ), m/z (%): 421 ($\text{M}+\text{C}_2\text{H}_5^+$, 42%), 393 ($\text{M}+\text{H}^+$, 76%), 349 (87%).

EM alta resolución: $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ Calculado: 392.1736

Obtenido: 392.1736

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$, (cm^{-1}): 3330 (NH), 3283 (OH), 1714 (CO), 1649 ($\text{COOCH}_2\text{C}_5\text{H}_6$).

5.2.5 Preparación de 8-hidroxi-6-oxo-1,2,4,5,6,7,8,9-octahidro-3*H*-azecino[5,4-*b*]indol-3-carboxilato de metilo (**77b**)



Esquema 65

Se preparó una disolución del compuesto **76** (1 g, 4.16 mmol, 1 equiv) y MgO (4.03 g, 99.98 mmol, 24 equiv) en una mezcla de 100 ml de THF y 40 ml de H₂O. A continuación, se realizó una adición a 0 °C de ClCO₂CH₃ (3.22 ml, 41.66 mmol, 10 equiv) y se dejó con agitación magnética a temperatura ambiente durante 12 horas.^{82,90} El avance de la reacción se siguió por c.c.f. (AcOEt/Hexano 7:3, R_f: 0.3) donde no se apreció la completa desaparición del producto de partida.

Se filtró la mezcla de reacción y el filtrado fue concentrado en el rotavapor para eliminar el THF. A continuación el residuo se acidificó con una disolución de HCl 1N y se extrajo con CH₂Cl₂. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó con Na₂SO₄, se concentró a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna (AcOEt/Hexano 3:2), obteniéndose así el producto **77b** (0.83 g, 63%) como un sólido blanquecino.

¹H-RMN a 353 K (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm): 2.05-2.15 (m, 1H, 1xCH₂), 2.25-2.36 (m, 1H, 1xCH₂), 2.65-2.71 (ddd, *J* = 15.3, 7.4, 3.5 Hz, 1H, 1xCH₂), 2.91 (dd, *J* = 11.8, 3.9 Hz, 1H, 1xCH₂), 3.00-3.21 (m, 4H, CH₂CH₂), 3.54 (s, 3H, NCOOCH₃), 3.55-3.57 (m, 2H, CH₂NCOOCH₃) 5.09 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, CHOH), 5.56 (sa, 1H, CHOH), 6.95 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, CHCHCNH), 7.06 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, CHCHCHCNH), 7.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, CHCCNH), 7.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, CHCNH), 10.58 (s, 1H, NH).

^{13}C -RMN a 300 K (DMSO- d_6 , 125,75 MHz), δ (ppm): 23.9 (CCH₂CH₂N), 41.5 (NCH₂CH₂CO), 43.8 (NCH₂CH₂CO), 49.2 (COCH₂CHOH), 52.1 (NCOOCH₃), 53.9 (CCH₂CH₂N), 62.9 (CHOH), 111.2 (CHCNH, CCH₂CH₂N), 118.2 (CHCCNH), 118.4 (CHCHCCNH), 121.1 (CHCHCNH), 127.8 (CHCCCH₂), 135.9 (CHCNH), 136.9 (NHCCHOH), 156.1 (NCOOCH₃), 208.2 (C=O).

EM (IE), m/z (%): 316 (M⁺, 24%), 158 (100%).

EM (IQ), m/z (%): 357 (M+C₃H₅⁺, 14%), 345 (M+C₂H₅⁺, 37%), 317 (M+H⁺, 100%).

EM alta resolución: C₁₇H₂₀N₂O₄

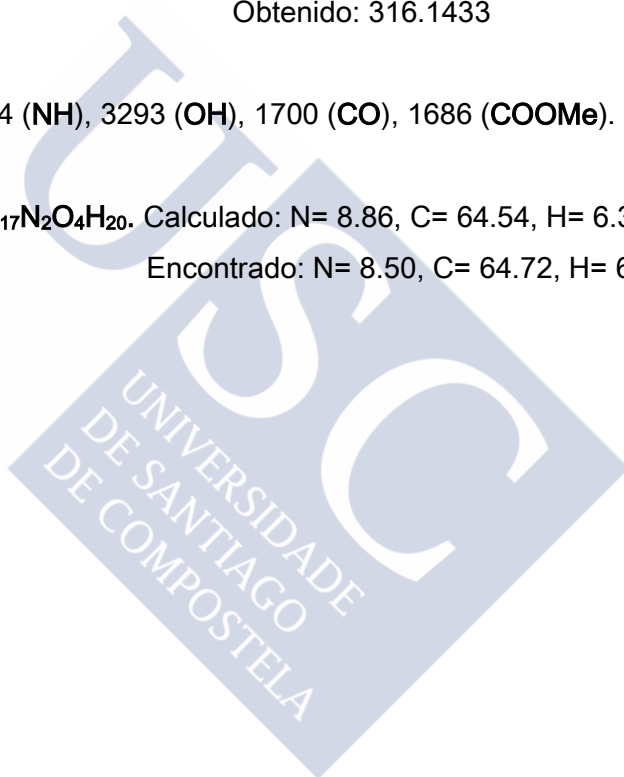
Calculado: 316.1423

Obtenido: 316.1433

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$, (cm⁻¹): 3434 (NH), 3293 (OH), 1700 (CO), 1686 (COOMe).

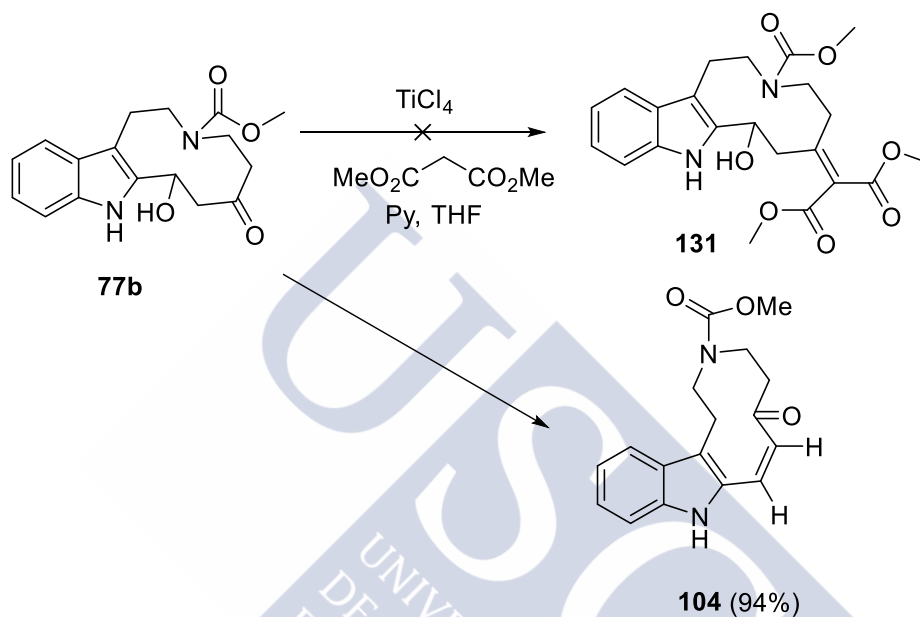
Análisis elemental para C₁₇N₂O₄H₂₀. Calculado: N= 8.86, C= 64.54, H= 6.37.

Encontrado: N= 8.50, C= 64.72, H= 6.51.



5.2.6 Reacciones de tipo Knoevenagel con el carbamato **77b**

5.2.6.1 Obtención de (*Z*)-6-oxo-1,2,4,5,6,9-hexahidro-3*H*acecino[5,4-*b*]indol-3-carboxilato de metilo (**104**)



Esquema 66

En un matraz de fondo redondo, purgado bajo argón y flameado, se preparó una disolución del compuesto **77b** (50 mg, 0.17 mmol, 1 equiv) en THF (1 ml). Se enfrió a 0 °C y se adicionó gota a gota TiCl_4 (0.05 ml, 0.50 mmol, 3 equiv) y a continuación, una disolución de malonato de dimetilo (0.04 ml, 0.33 mmol, 2 equiv) y piridina (0.11 ml, 1.32 mmol, 8 equiv) en THF (1 ml). Se agitó la mezcla durante 30 min a 0 °C y luego 7 horas a t.a. El avance de la reacción se siguió por c.c.f. (AcOEt/Hexano 3:2, R_f : 0.35).

La mezcla de reacción se concentró en el rotavapor y se lavó con agua. El residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo (2x50ml) y la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró en el rotavapor, obteniéndose la azecinona **104** como un sólido anaranjado (46 mg, 94%).

¹H-RMN (CDCl₃+DMSO, 250 MHz), δ (ppm): 2.45-2.47 (m, 2H), 2.83-3.00 (m, 2H), 3.50-3.59 (m, 1H), 3.61-3.75 (m, 2H), 3.63, 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.89 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 12.3 Hz, 1H, CH), 6.92-7.34 (m, 3H), 7.35 (d, J = 12.3 Hz, 1H, CH), (7.60 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.30-8.50 (m, 1H, NH).

¹³C-RMN (CDCl₃+DMSO, 62.89 MHz), δ (ppm): 24.8, 24.9 (CH₂), 39.3, 40.0 (CH₂), 40.6 (CH₂), 43.5, 43.8 (CH₂), 51.7, 52.1 (OCH₃), 110.7, 110.8 (CH), 115.7, 115.9 (C), 118.7, 119.2 (CH), 119.2, 120.0 (CH), 123.1, 123.2 (CH), 127.5 (C), 129.3, 130.3 (CH), 129.9 (C), 131.3, 131.8 (CH), 136.6, 136.8 (C), 156.5, 156.8 (NCO), 204.0, 206.6 (CO).

EM (IE), m/z (%): 298 (M⁺, 47%), 168 (100%).

EM (IQ), m/z (%): 339 (M+C₃H₅⁺, 7%), 327 (M+C₂H₅⁺, 21%), 299 (M+H⁺, 100%).

EM alta resolución: C₁₇H₁₈N₂O₃

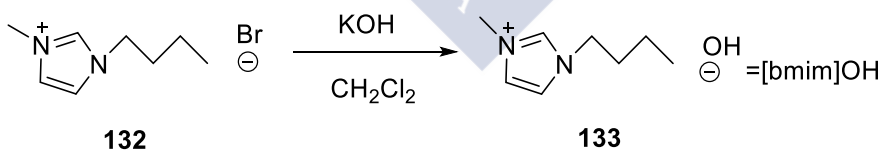
Calculado: 298.1317

Obtenido: 298.1317

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$, (cm⁻¹): 3304 (NH), 1674 (NCOOMe).

5.2.6.2 Preparación de un líquido iónico e intento de obtención del compuesto 131

5.2.6.2.1 Síntesis de hidróxido de 1-butil-3-metil-1*H*-imidazol-3-io (133)

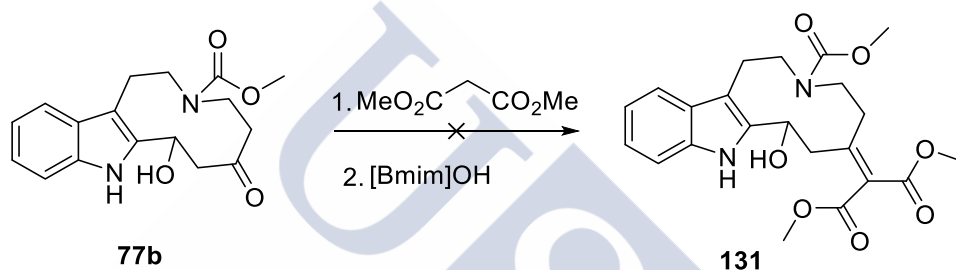


Esquema 67

Sobre una disolución de [bmim]Br (2.2 g, 10.25 mmol, 1 equiv) en CH₂Cl₂ seco (5 ml), en un matraz de fondo redondo seco y purgado, se añadió KOH (0.58 g, 10.25 mmol, 1 equiv). La mezcla se dejó agitando vigorosamente a t.a. durante 10 h. Se observó un cambio de color, de amarillo a naranja y finalmente rojizo.

Se filtró el crudo obtenido para separar el precipitado de KBr formado y a continuación, se concentró en el rotavapor para obtener un líquido viscoso que se lavó con éter varias veces. Se obtuvo un aceite que fue secado a 90 °C durante 10 horas y que se trató del líquido iónico deseado.¹⁰⁵

5.2.6.2.2 Intento de síntesis de 2-(8-hidroxi-3-(metoxicarbonil)-1,2,3,4,5,7,8,9-octahidro-6H-azecino[5,4-b]indol-6-iliden)malonato de dimetilo (131)



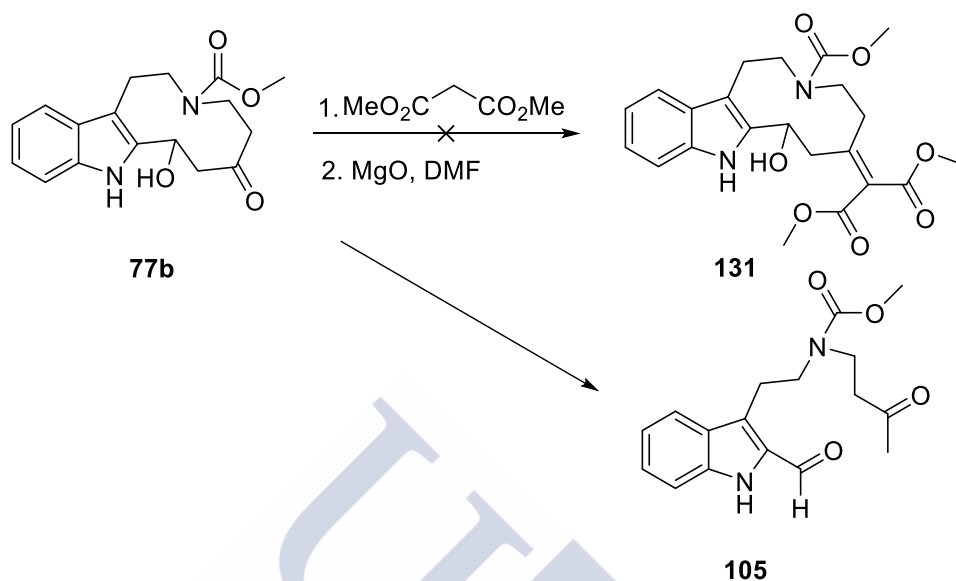
Esquema 68

En un matraz esférico, purgado bajo argón y flameado, a una mezcla del compuesto **77b** (25 mg, 0.08 mmol, 1 equiv) con [bmim]OH (33 mg, 0.07 mmol, 0.83 equiv) se añadió malonato de dimetilo (9 µl, 0.08 mmol, 1 equiv). A continuación, se dejó con agitación durante 1 hora a t.a. Se siguió la reacción por c.c.f. (AcOEt/hexano 9:1, R_f : 0.36) y únicamente se apreció sustrato de partida.

El residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml) y el extracto se lavó con salmuera. Luego, se secó con Na₂SO₄ y se concentró en el rotavapor. El crudo se purificó por cromatografía en columna (AcOEt/Hexano 8:2), obteniéndose mayoritariamente el producto de partida **77b**.

¹⁰⁵ Ranu, B.; Banerjee, S. *Organic letters*. **2005**, 7(14), 3049.

5.2.6.3 Obtención de [2-(2-formil-1*H*-indol-3-il)etil](3-oxobutil) carbamato de metilo (105)



Esquema 69

En un matraz de fondo redondo, purgado bajo argón y flameado, se preparó una disolución del compuesto **77b** (25 mg, 0.08 mmol, 1 equiv) en DMF (1 ml), y se adicionó MgO (3 mg, 0.08 mmol, 1 equiv) y malonato de dimetilo (9 μl , 0.08 mmol, 1 equiv). La mezcla se dejó 16 horas a 80 °C y el avance de la reacción se siguió por c.c.f. observando la aparición del producto final (AcOEt/Hexano 9:1, R_f : 0.45).

El residuo acuoso se extrajo con CH_2Cl_2 (3x50 ml) y la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró a sequedad, obteniéndose mezcla de los compuestos **105** y **77b** que se purificó en columna (AcOEt/Hexano 8:2). Finalmente se obtuvo 10 mg del compuesto **105** (40%).

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz), δ (ppm): 2.10, 2.13 (s, s, 3H, COCH_3), 2.58 (m, 1H, 1x CH_2), 2.72 (m, 1H, 1x CH_2), 3.31-3.61 (m, 6H, 3x CH_2), 3.68, 3.73 (s, s, 3H, NCOOCH_3), 7.15-7.21 (m, 1H, 1xArH), 7.35-7.41 (m, 2H, 2xArH), 7.79 (m, 1H, 1xArH), 9.07 (sa, 1H, CHO), 10.01 (sa, 1H, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 62.89 MHz), δ (ppm): 22.6, 23.4 (CH_2), 30.2 (CH_3), 42.5, 42.9 (CH_2), 43.2, 43.5 (CH_2), 49.9, 50.6 (CH_2), 52.7 (OCH_3), 112.4 (CH), 120.8 (CH), 121.1, 121.4

(CH), 125.4, 125.5 (C), 127.5 (C), 127.6 (CH), 132.5 (C), 137.4 (C), 156.5 (NCO), 180.2, 180.6 (CHO), 206.9, 207.0 (CO).

EM (IE), m/z (%): 316 (M⁺, 1.72%), 158 (100%).

EM (IQ), m/z (%): 357 (M+C₃H₅⁺, 14%), 345 (M+C₂H₅⁺, 39%), 317 (M+H⁺, 100%).

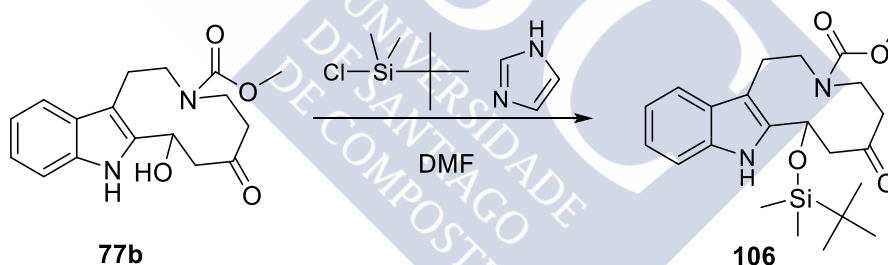
EM alta resolución: C₁₇H₂₀N₂O₄

Calculado: 316.1415

Obtenido: 316.1423

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$, (cm⁻¹): 3307 (NH), 1699 y 1656 (CHO, CO, NCOOMe).

5.2.7 Síntesis de 8-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-6-oxo-1,2,4,5,6,7,8,9-octahidro-3*H*-acecino[5,4-*b*] indol-3-carboxilato de metilo (106)



Esquema 70

En un matraz esférico, purgado bajo argón y flameado, se añadió el compuesto **77b** (25 mg, 0.079 mmol, 1 equiv), imidazol (16 mg, 0.237 mmol, 3 equiv), CITBDMS (36 mg, 0.237 mmol, 3 equiv) y DMF (1 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 8 horas y se siguió por c.c.f. observando la aparición del producto final (AcOEt/hexano 3:7, R_f: 0.66).

El residuo acuoso se extrajo con CH_2Cl_2 (3x10 ml) y se secó con Na_2SO_4 . La fase orgánica se concentró en el rotavapor y se purificó en columna de gel de sílice (AcOEt/hexano 3:7), obteniendo el producto **106** en un 56% (19 mg).

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz), δ (ppm): -0.03, -0.01, 0.1 (s, s, s, 6H, $\text{OSiCH}_3\text{CH}_3$), 0.88 (s, 9H, $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.9-2.15 (m, 1H), 2.20-2.35 (m, 1H), 2.4-2.65 (m, 1H), 2.83-3.00 (m, 1H), 3.05-3.20 (m, 1H), 3.22-3.55 (m, 2H), 3.40 (s, 3H, OCH_3), 3.55-3.75 (m, 2H), 3.75-4.00 (m, 1H), 5.07, 5.26 (da, da, $J = 10.5$ Hz, 1H), 7.06- 7.25 (m, 2H, 2xArH), 7.33-7.39 (m, 1H, CHCNH), 7.46-7.55 (m, 1H, CHCHCHCNH), 8.26 (sa, 1H, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 62.89 MHz), δ (ppm): -5.1 (2x SiCH_3), 23.8, 24.6 (CCH_2), 25.6 (3x CH_3), 29.7 (SiC), 42.2, 42.6 (COCH_2), 43.3, 45.2 (CH_2N), 48.6, 49.8 (CH_2CO), 52.1, 52.6 (OCH_3), 55.1, 55.3 (NCH_2), 64.8, 65.2 (CHOSi), 108.2 (CCCH_2), 110.9 (CHCNH), 119.1 (CH), 119.4 (CH), 121.9, 122.3 (CCCHCH), 128.1, 128.4 (CCNH), 135.3, 135.4 (CNH), 135.8, 136.7 (CNH), 136.7 (CNHC), 157.1 (NCOOCH_3), 207.7, 209.4 (CO).

EM (IE), m/z (%): 430 (M^+ , 41%), 57 (100%).

EM alta resolución: $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$

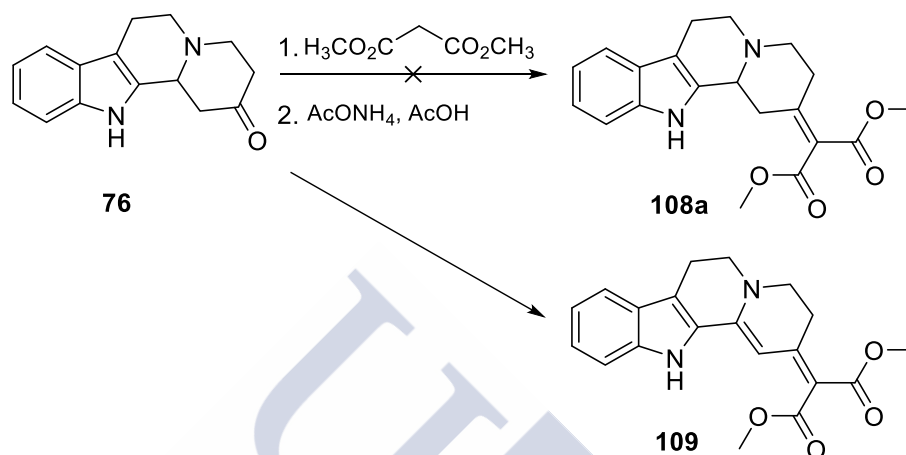
Calculado: 430.2288

Obtenido: 430.2287

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$, (cm^{-1}): 3378 (NH), 1694 (NCOOMe).

5.2.8 Reacciones de Knoevenagel con la cetona **76**

5.2.8.1 Síntesis de 2-(3,4,6,7-tetrahidroindolo[2,3-*a*]quinolín-2(12*H*)-iliden)malonato de dimetilo (**109**)



Esquema 71

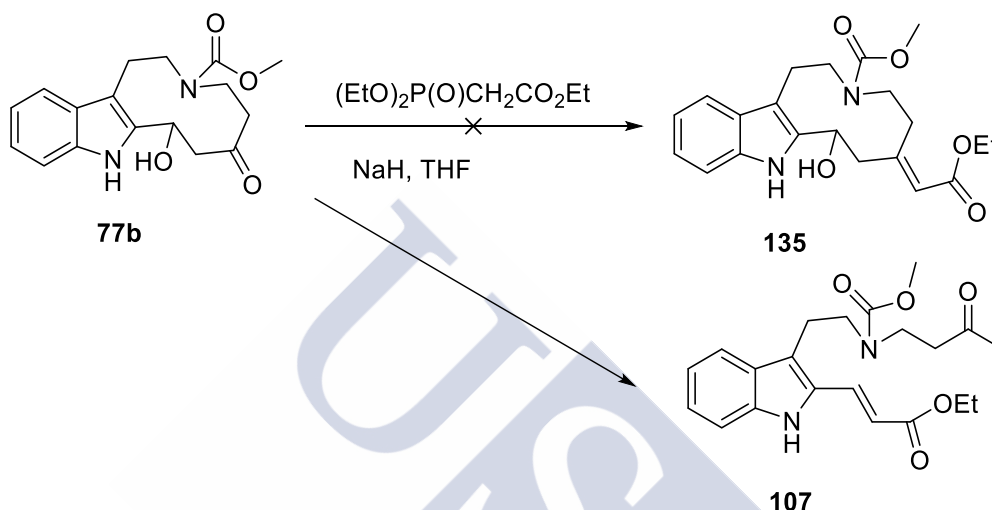
En un tubo sellado conteniendo tamices moleculares de 4 Å se añadió el compuesto **76** (50 mg, 0.21 mmol, 1 equiv), malonato de dimetilo (0.38 ml, 3.33 mmol, 16 equiv), AcONH_4 (0.04 mg, 0.45 mmol, 2.2 equiv), AcOH (24 μl , 0.42 mmol, 2 equiv) y tolueno (2.5 ml). La mezcla se calentó durante 28 horas a una temperatura de 110 °C y el avance de la reacción se siguió por c.c.f. (AcOEt /Hexano 4:6).

La mezcla se enfrió a t.a. y a continuación se le añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 . La fase orgánica se extrajo con CHCl_3 (3x50 ml), se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4 . El disolvente se concentró en el rotavapor y el crudo se purificó en columna de gel de sílice (AcOEt /Hexano 1:1), obteniéndose el producto **109** en un 11%, además de sustancia de partida.

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz), δ (ppm): 2.93 (t, J = 6.8 Hz, 2H, CH_2), 3.06 (t, J = 6.8 Hz, 2H, CH_2), 3.29 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 6.60 (s, 1H, CHCCCOOMe), 7.12 (t, J = 7.9 Hz, 1H, ArH), 7.34-7.40 (m, 2H, 2xArH), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H, ArH), 8.62 (sa, 1H, NH).

5.2.9 Reacciones de tipo Horner-Emmons con el carbamato 77b

5.2.9.1 Obtención de (2*E*)-3-(3-{2-[(metoxicarbonil)(3-oxobutil)amino]etil}-1*H*-indol-2-il)acrilato de etilo (107)



Esquema 72

Sobre una suspensión de NaH (7 mg, 0.17 mmol, 1.1 equiv) en THF anhidro (1 ml) en un matraz purgado bajo argón y flameado, se añadió gota a gota 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (36 μ l, 0.17 mmol, 1.1 equiv) a 0 °C. La mezcla permaneció con agitación 1 hora a t.a. y después, se enfrió a 0 °C para adicionar el compuesto **77b** (50 mg, 0.16 mmol, 1 equiv) disuelto en 2 ml de THF, observándose un color amarillento. La mezcla de reacción se dejó a t.a. durante 3.5 horas y su evolución se siguió por c.c.f. (AcOEt/Hexano 3:7, R_f: 0.55).

El residuo se concentró en el rotavapor, se añadió agua y se realizaron varias extracciones con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se filtró. Luego, se concentró a sequedad en el rotavapor y el residuo se purificó en columna (AcOEt/Hexano 3:7), obteniendo el compuesto **107** en un 52% (32 mg).

¹H-RMN a 333 K (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H, COOCH₂CH₃), 2.06 (s, 3H, COCH₃), 2.60 (sa, 2H, CH₂), 3.12 (t, J = 7 Hz, 2H, CH₂), 3.38 (sa, 2H,

CH_2), 3.49 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH_2), 3.71 (s, 3H, NCOOCH_3) 4.29 (c, $J = 7.1$ Hz, 2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 6.19 (d, $J = 15$ Hz, 1H, CHCHCOOEt), 7.10 (t, $J = 8$ Hz, 1H, ArH), 7.20-7.33 (m, 2H, 2xArH), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, ArH), 7.62 (da, $J = 7.1$ Hz, 1H, ArH), 7.76 (d, $J = 15$ Hz, 1H, CHCHCOOEt), 8.33 (sa, 1H, NH).

^{13}C -RMN a 333 K (CDCl_3 , 125.75 MHz), δ (ppm): 14.2 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 23.7 (CCCH_2), 29.6 (COCH_3), 42.6 ($1\times\text{CH}_2$), 43.6 ($1\times\text{CH}_2$), 49.5 (CH_2N), 52.4 (NCOOCH_3), 60.4 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 111.0 (CHCNH), 115.0 (CHCO), 119.4 ($1\times\text{C}$), 119.6 ($1\times\text{CH}$), 120.3 ($1\times\text{CH}$), 125.0 ($1\times\text{CH}$), 128.5 ($1\times\text{C}$), 130.6 ($1\times\text{C}$), 131.6 (CHCHCOOEt), 137.5 ($1\times\text{C}$), 156.6 (NCOOMe), 166.7 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 206.6 (CO).

EM (IE), m/z (%): 386 (M^+ , 17%), 154 (100%).

EM alta resolución: $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$

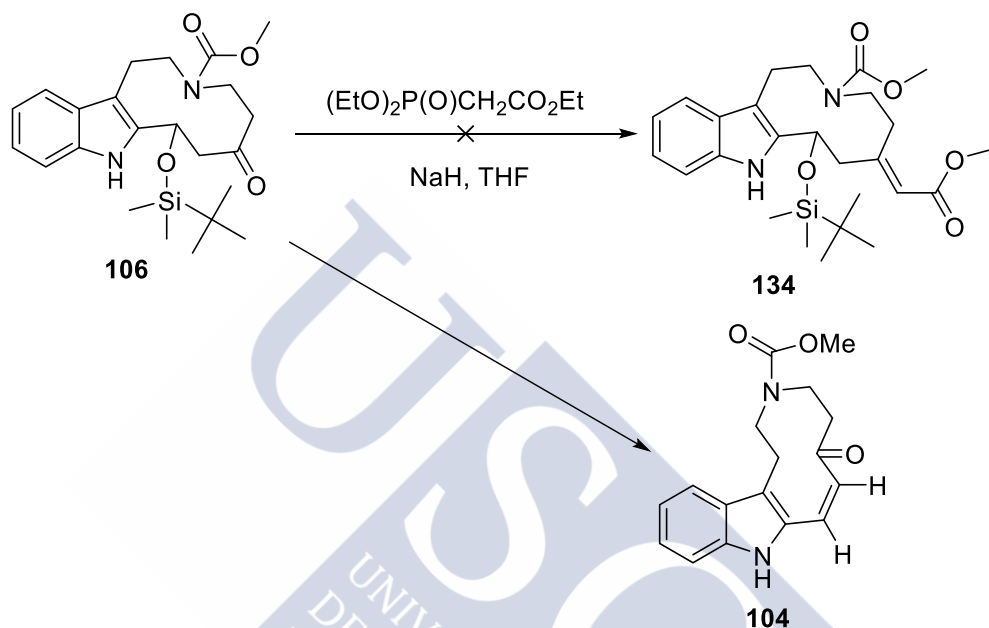
Calculado: 386.1841

Obtenido: 386.1847

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$, (cm^{-1}): 3333 (NH), 1702 (CO), 1626 (CO), 1613 (CO).

5.2.10 Reacciones de tipo Horner-Emmons con el compuesto sililado 106

5.2.10.1 Obtención de 6-oxo-1,2,4,5,6,9-hexahidro-3*H*azecino[5,4-*b*]indol-3-carboxilato de metilo (104)



Esquema 73

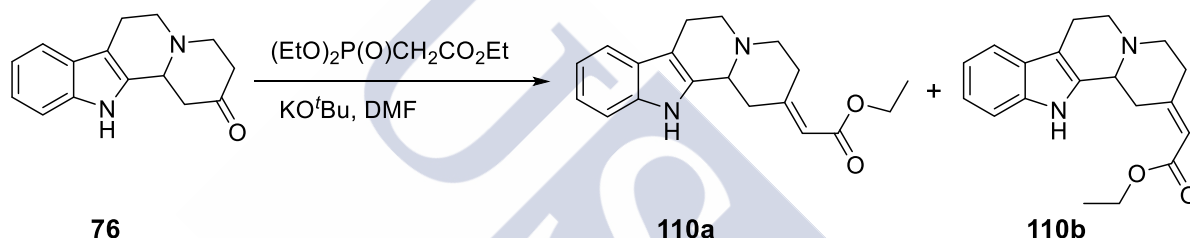
Sobre una suspensión de NaH (4.6 mg, 0.12 mmol, 2 equiv) en THF anhidro (1 ml) en un matraz purgado bajo argón y flameado, se añadió a 0 °C y gota a gota 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (24 µl, 0.12 mmol, 2 equiv). La mezcla permaneció con agitación 1 hora a 0 °C y a continuación se añadió el compuesto **106** (25 mg, 0.06 mmol, 1 equiv) disuelto en 1.6 ml de THF, observándose la aparición de un color rojizo. La mezcla de reacción se dejó a t.a. durante 3 días. Se añadió un equivalente de NaH y otro de 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo, siguiendo su evolución por c.c.f. (AcOEt/Hexano 2:8, R_f : 0.25). Al cabo de 5 h se apreció la desaparición del producto de partida.

La mezcla de reacción se concentró en el rotavapor; al residuo se añadió agua y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x25 ml). Luego se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad en el rotavapor. El producto se purificó en

columna de gel de sílice (AcOEt/Hexano 3:7), obteniendo el compuesto **104** en un 35% (6 mg).

5.2.11 Reacciones de tipo Horner-Emmons con la cetona **76**

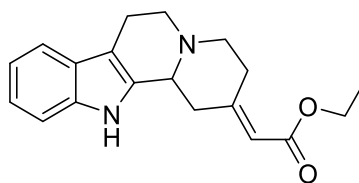
5.2.11.1 Síntesis de (2*E*) y (2*Z*)-3,4,6,7,12,12b-hexahidro indolo[2,3-*a*]quinolicin-2(1*H*)-ilidenacetato de etilo (**110a** y **110b**)



Esquema 74

En un matraz esférico, purgado y flameado, se preparó una disolución de 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (0.86 ml, 4.16 mmol, 5 equiv) y *tert*-butóxido potásico (355 mg, 3.16 mmol, 3.80 equiv) en DMF (2.3 ml). A continuación, se añadió el compuesto **76** (200 mg, 0.83 mmol, 1 equiv) a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó 6 horas con agitación. Su evolución se siguió por c.c.f., observándose la aparición de dos manchas (AcOEt/Hexano 1:1, R_f : 0.34 y 0.51).

A la mezcla de reacción se le adicionó agua y se extrajo con éter etílico (3 x 25 ml). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró en el rotavapor. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt/Hexano 1:1) y se obtuvieron los isómeros **110a** y **110b** en un 23% (60 mg) y en un 43% (110 mg) respectivamente, siendo el primero el más polar.

**110a**

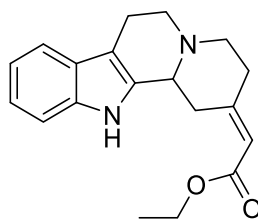
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H, COOCH₂CH₃), 2.33-2.58 (m, 3H), 2.62- 2.67 (m, 2H), 2.73-2.77 (m, 1H), 2.98-3.05 (m, 1H), 3.14-3.20 (m, 2H), 3.36 (da, J = 11.3 Hz, 1H, NCH), 3.86 (da, J = 13.6 Hz, 1H, 1xCH₂), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H, COOCH₂CH₃), 5.78 (s, 1H, CCHCOOEt), 7.10 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H, ArH), 7.16 (dt, J = 7.8, 1.3, 1H, ArH), 7.31 (d, J = 8, 1H, ArH), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H, ArH), 7.83 (sa, 1H, NH).

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.89 MHz), δ (ppm): 14.3 (COOCH₂CH₃), 21.6 (CCCH₂), 29.5 (CH₂CH₂C), 40.8 (CHCH₂C), 52.3 (CH₂N), 55.2 (NCH₂), 59.9 (CCHCH₂), 60.1 (COOCH₂CH₃), 108.7 (CHCCCH₂), 110.8 (CHCHCNH), 115.4 (CCHCOOEt), 118.3 (CHCC), 119.6 (CHCHCHCNH), 121.7 (CHCHCNH), 127.2 (CHCCNH), 133.6 (NHCCH), 136.0 (CHCNH), 157.6 (CCHCOOEt), 165.5 (COOCH₂CH₃).

EM (IE), m/z (%): 310 (M⁺, 64%), 169 (100%).

EM alta resolución: C₁₉H₂₂N₂O₂ Calculado: 310.1681
Obtenido: 310.1677

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$, (cm⁻¹): 3414 (NH), 1693 (COOEt).



110b

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ (ppm): 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 2.31-2.77 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2.93-3.17 (m, 3H), 3.59 (da, $J = 8.5$ Hz, 1H, CHN) 3.93 (da, $J = 12.8$ Hz, 1H), 4.19 (q, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{CHCOOCH}_2\text{CH}_3$), 5.70 (s, 1H, CCHCOOEt), 7.06-7.15 (m, 2H, $2\times\text{ArH}$), 7.27 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, $1\times\text{ArH}$), 7.45 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, $1\times\text{ArH}$), 8.60 (sa, 1H, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 62.89 MHz), δ (ppm): 14.2 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 20.5 (CCCH_2), 32.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 36.6 (CHCH_2C), 52.0 (CH_2N), 53.7 (NCH_2), 58.9 (CCHCH_2), 59.9 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 107.6 (CHCCCH_2), 110.9 (CHCHCNH), 114.9 (CCHCOOEt), 117.9 (CHCC), 119.1 (CHCHCHCNH), 121.2 (CHCHCNH), 127.1 (CHCCNH), 133.7 (NHCCH), 135.9 (CHCNH), 158.1 (CCHCOOEt), 167.0 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

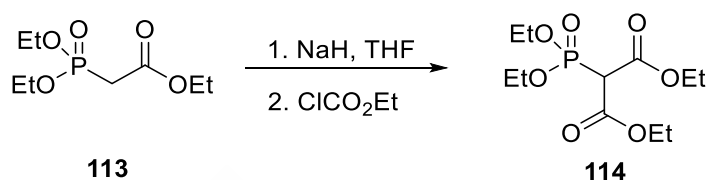
EM (IE), m/z (%): 310 (M^+ , 75%), 169 (100%).

EM alta resolución: $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ Calculado: 310.1681
Obtenido: 310.1676

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$, (cm^{-1}): 3392 (NH), 1710 (COOEt).

5.2.11.2 Intento de síntesis de 2-(1,3,4,6,7,12b-hexahidroindolo[2,3-*a*]quinolicin-2(12*H*)-iliden)malonato de dietilo (108b)

5.2.11.2.1 Preparación de (dietoxifosforil)malonato de dietilo (114)



Esquema 75

En un matraz de fondo redondo purgado y flameado, se preparó una suspensión con NaH al 60% (2.7 g, 109 mmol, 1.1 equiv) y THF (100 ml), a la que se añadió a 0 °C 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (22.6 ml, 99.9 mmol, 1 equiv), manteniéndose a esa temperatura y con agitación durante 20 min. A continuación, se adicionó gota a gota y a t.a. cloroformiato de etilo (9.7 ml, 99.9 mmol, 1 equiv), observando un color amarillento. Se siguió por c.c.f. (AcOEt/Hexano 1:1) durante cinco días, observando su lenta evolución.

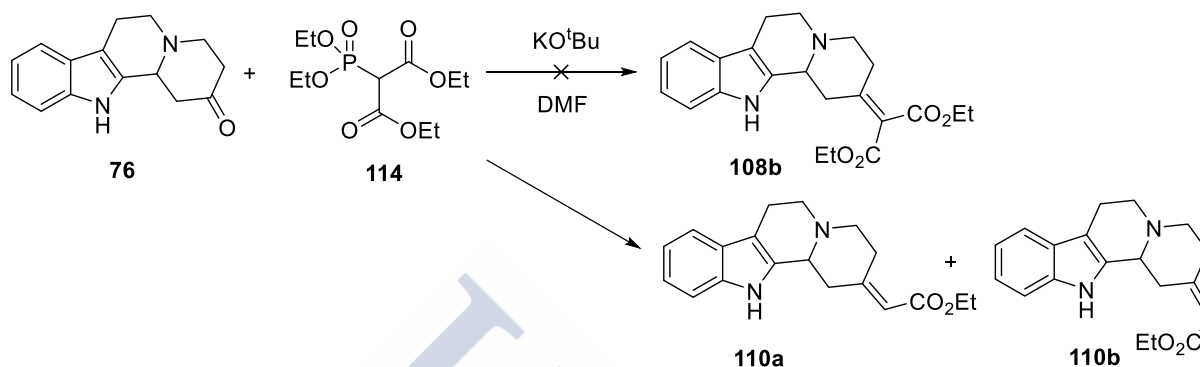
A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 100 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se concentró a sequedad y el crudo se purificó por destilación, manteniendo la temperatura del baño a 170 °C y la presión menor de 5 mmHg. Se destilaron cuatro fracciones: una de ellas contenía una mezcla de los compuestos 113 y 114 en un 6% (2.18 g), mientras que en otra se obtuvo únicamente el compuesto 114 en un 8% (2.79 g).

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz), δ (ppm): 1.28-1.39 (m, 12H, 4xCH₃), 2.96 (d, ²J (P-H)= 21.5 Hz, 1H, 1xCH), 4.19-4.32 (m, 8H, 4xCH₂).

DEPT (CDCl₃, 62.89 MHz), δ (ppm): 14.1 (2xCOOCH₂CH₃), 16.4 (d, ³J (P-C)= 6.3 Hz, 2xPOCH₂CH₃), 34.5 (d, ¹J (P-C)=134Hz, OPCHCOOEt), 62.4 (2xCOOCH₂CH₃), 63.8 (d, ³J (P-C)= 6.3 Hz, 2xPOCH₂CH₃).

EM (IQ), m/z (%): 337 (M+C₃H₅⁺, 8%), 325 (M+C₂H₅⁺, 9%), 297 (M+H⁺, 100%).

5.2.11.2.2 Reacción de la quinolicinona **76** con 2-(dietoxifosforil) malonato de dietilo



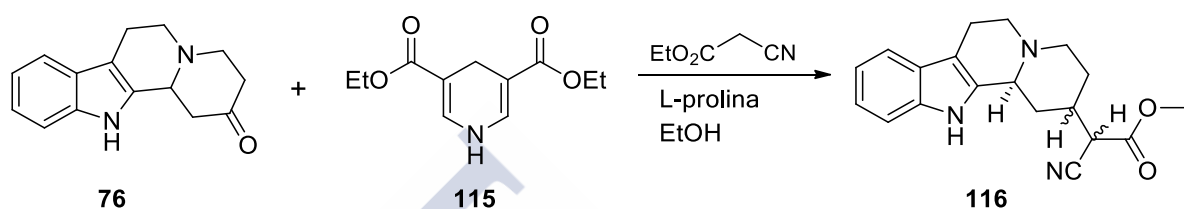
Esquema 76

Se preparó una disolución del fosfonato **114** (542 mg, 1.74 mmol, 6 equiv) en DMF (0.5 ml) en un matraz purgado bajo argón y flameado, y se añadió el compuesto **76** (69 mg, 0.29 mmol, 1 equiv) y KO^tBu (133 mg, 1.08 mmol, 3.8 equiv). La mezcla se mantuvo con agitación a 0 °C durante 6 horas y al no observar evolución por c.c.f. (AcOEt/Hexano 1:1, R_f: 0.45) permaneció a t.a. 16 horas más. Como no se apreció un avance de la reacción se calentó a 90 °C en un baño de silicona y se observó un cambio de color, de anaranjado a marrón. Al cabo de dos días a 90 °C, ya no quedaba sustrato de partida en la mezcla.

El crudo de reacción se concentró en el rotavapor conectado a una bomba de vacío para eliminar la DMF. Luego, se le añadió agua fría y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml) a pH = 8.5-9. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró a sequedad, observando por RMN que era una mezcla de los isómeros **110a** y **110b**.

5.2.12 Reacción tándem Knoevenagel–reducción sobre la cetona **76**. Síntesis de **116** y **117**

5.2.12.1 Preparación de 2-ciano-2-(1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidroindolo[2,3-*a*]quinolicin-2-il)acetato de etilo (**116**)



Esquema 77

En un matraz esférico, purgado bajo argón y flameado, se disolvió el compuesto **76** (50 mg, 0.21 mmol, 1 equiv) en EtOH (1 ml), y se adicionó cianoacetato de etilo (22 μ l, 0.21 mmol, 1 equiv), el éster de Hantzsch (**115**) (53 mg, 0.21 mmol, 1 equiv) y L-prolina (4.8 mg, 0.04 mmol, 0.2 equiv). La mezcla se mantuvo con agitación a t.a. durante 22 horas y se siguió su evolución por c.c.f. (AcOEt/Hexano 1:1, R_f : 0.33).

Se concentró el disolvente en el rotavapor y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt/Hexano 3:7), de la que se obtuvo una mezcla de los cuatro estereoisómeros de **116**; la fracción que eluye primero es una mezcla de los isómeros 1 y 2 con rendimiento del 20% (14 mg) y la fracción que eluye a continuación contiene los isómeros 3 y 4 en un 79% (57 mg).

ISÓMEROS 1 y 2

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz), δ (ppm): 1.35, 1.36 (t, t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 1.50-1.90 (m, 4H), 2.10-2.88 (m, 4H), 2.90-3.20 (m, 3H), 3.31 (da, 1H), 3.40, 3.46 (d, d, $J = 7.1$ Hz, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.22-4.38 (m, 2H, OCH_2), 7.06-7.18 (m, 2H, 2xArH), 7.32 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, ArH), 7.48 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, ArH), 7.82, 7.88 (sa, sa, 1H, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 62.89 MHz), δ (ppm): 13.9 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 14.0 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 21.6 (2xCCCH), 28.9 (CHCHCN), 30.0 (CHCHCN), 33.3 (NCH_2CH_2), 34.0 (NCH_2CH_2), 37.1

(CHCH₂CH), 37.2 (CHCH₂CH), 43.4 (CHCOOEt), 43.5 (CHCOOEt), 52.7 (CH₂NCH₂), 52.8 (CH₂NCH₂), 54.5 (2xCH₂NCH₂), 59.0 (2xNHCCCH), 62.3 (2xCOOCH₂CH₃), 62.9 (2xCOOCH₂CH₃), 108.5 (CHCC), 108.6 (CHCC), 110.8 (CHCNH), 110.9 (CHCNH), 115.2 (CN), 115.3 (CN), 118.1 (CHCC), 118.2 (CHCC), 119.5 (2xCHCHC), 121.6 (2xCHCHCNH), 127.2 (2xCHCC), 133.6 (NHCCH), 136.04 (CHCNH), 136.05 (CHCNH), 165.2 (COOEt), 165.3 (COOEt).

EM (IE), m/z (%): 337 (M⁺, 35%), 225 (100%).

EM alta resolución: C₂₀H₂₃N₃O₂

Calculado: 337.1790

Obtenido: 337.1781

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$, (cm⁻¹): 3201 (NH), 2249 (CN), 1740 (COOEt).

ISÓMEROS 3 y 4:

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz), δ (ppm): 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 6H, 2xCH₃), 1.50-1.90 (m, 4H), 2.00-2.27 (m, 4H), 2.60-2.87 (m, 8H), 2.88-3.13 (m, 4H), 3.21-3.26 (m, 2H), 3.51-3.56 (m, 2H), 4.12-4.35 (m, 6H), 7.09-7.20 (m, 4H, 4xArH), 7.34-7.39 (m, 2H, 2xArH), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 2H, 2xArH), 7.95 (sa, 1H, NH), 8.08 (sa, 1H, NH).

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.89 MHz), δ (ppm): 14.0 (2xCH₃), 18.1 (1xCH₂), 18.3 (1xCH₂), 28.6 (1xCH₂), 29.0 (1xCH₂), 31.2 (1xCH₂), 31.6 (1xCH₂), 32.7 (NCH), 32.8 (NCH), 41.7 (CHCO), 41.9 (CHCO), 46.0 (NCH₂), 46.1 (NCH₂), 51.5 (CH₂N), 51.6 (CH₂N), 53.6 (NCH), 53.7 (NCH), 63.0 (2xOCH₂), 108.2 (CHCC), 108.4 (CHCC), 111.0 (CHCNH), 111.1 (CHCNH), 115.4 (CN), 115.6 (CN), 118.0 (CHCC), 118.1 (CHCC), 119.5 (CHCHCC), 119.6 (CHCHCC), 121.6 (2xCHCHCNH), 127.3 (CCNH), 127.4 (CCNH), 132.1 (NHC), 132.2 (NHC), 135.8 (CNH), 135.9 (CNH), 165.3 (COO), 165.4 (COO).

EM (IE), m/z (%): 337 (M⁺, 37%), 225 (100%).

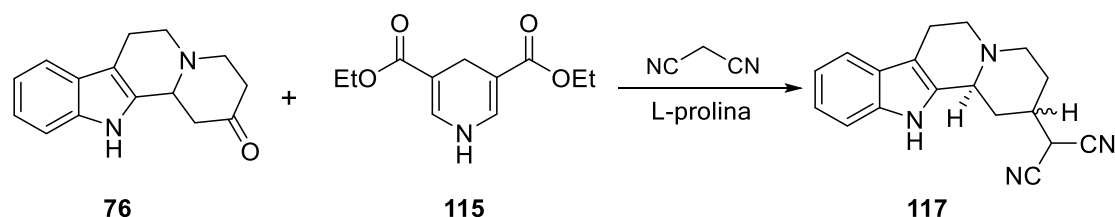
EM alta resolución: C₂₀H₂₃N₃O₂

Calculado: 337.1790

Obtenido: 337.1782

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$, (cm⁻¹): 3214 (NH), 2249 (CN), 1741 (COOEt).

5.2.12.2 Preparación de 2-(1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidro indolo[2,3-*a*]quinolicin-2-il)malononitrilo (117)



Esquema 78

Se preparó una disolución del compuesto **76** (50 mg, 0.21 mmol, 1 equiv) en EtOH (2 ml) en un matraz purgado bajo argón y flameado, y se adicionó malononitrilo (13.7 mg, 0.21 mmol, 1 equiv), el éster de Hantzsch (**115**) (53 mg, 0.21 mmol, 1 equiv) y L-prolina (4.8 mg, 0.04 mmol, 0.2 equiv). La mezcla se mantuvo con agitación a t.a. durante 48 h y se siguió su evolución por c.c.f. (AcOEt/Hexano 1:1, R_f : 0.10).

Se concentró el disolvente en el rotavapor, y el crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt/Hexano 3:7) y se obtuvieron los dos isómeros del malononitrilo **117** en un 23% (14 mg) y 53% (32 mg).

ISÓMERO 1

^1H -RMN (DMSO, 300 MHz), δ (ppm): 1.22-1.31 (m, 2H), 1.48-1.60 (m, 1H), 1.84-1.87 (m, 1H), 2.39-2.43 (m, 2H), 2.55-2.62 (m, 2H), 2.74-2.77 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 4.96 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, CHCHCN), 6.94 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, 1xArH), 7.02 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, 1xArH), 7.27 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 1xArH), 7.35 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 1xArH), 10.89 (sa, 1H, NH).

^{13}C -RMN (DMSO, 125.75 MHz), δ (ppm): 21.3 (1xCH₂), 27.8 (1xCH), 28.7 (1xCH₂), 32.4 (1xCH₂), 36.1 (CHCN), 51.9 (NCH₂), 53.3 (NCH₂), 58.1 (NCH), 106.6 (CCH₂), 110.9 (CHCNH), 113.1 (CN), 113.2 (CN), 117.3 (CHCC), 118.2 (CHCHCC), 120.3 (CHCHCNH), 126.6 (NHC), 134.7 (CNH).

EM (IE), m/z (%): 290 (M^+ , 34%), 225 (100%).

EM alta resolución: $C_{18}H_{18}N_4$

Calculado: 290.1531

Obtenido: 290.1520

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$, (cm^{-1}): 3421 (NH), 2256 (CN).

ISÓMERO 2

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz), δ (ppm): 1.79-1.82 (m, 1H), 1.99-2.06 (m, 1H), 2.11-2.25 (m, 2H), 2.31-2.34 (m, 1H), 2.60-2.76 (m, 2H), 2.88-3.15 (m, 3H), 3.26 (dd, $J = 12.6, 5.5$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.23 (sa, 1H), 7.12 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, ArH), 7.19 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, ArH), 7.37 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, ArH), 7.48 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, ArH), 7.91 (sa, 1H, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125.75 MHz), δ (ppm): 18.2 (CH_2), 27.4 (CHCHCN), 28.6 (CH_2), 31.2 (CH_2), 34.3 (CHCN), 45.8 (CH_2), 51.6 (CH_2), 53.5 (NCH), 108.8 (CHCC), 111.1 (CH), 111.7 (2xCN), 118.2 (CH), 119.8 (CH), 122.1 (CH), 127.4 (CHCC), 131.2 (NHC), 135.9 (CNH).

EM (IE), m/z (%): 290 (M^+ , 33%), 225 (100%).

EM alta resolución: $C_{18}H_{18}N_4$

Calculado: 290.1531

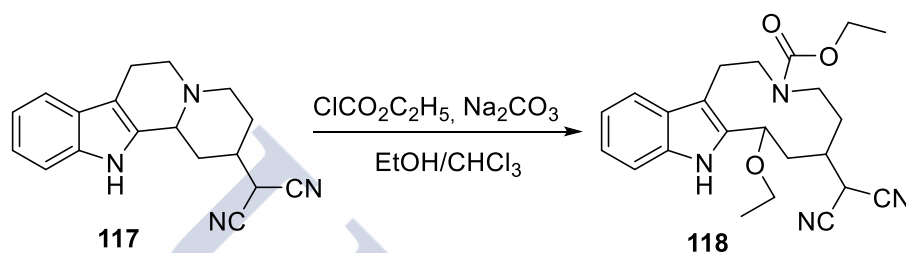
Obtenido: 290.1525

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$, (cm^{-1}): 3378 (NH), 2257 (CN).

5.2.13 Apertura del sistema de quinolicina en 117.

Obtención de 118, 119 y 120

5.2.13.1 Obtención de 6-(dicianometil)-8-etoxi-1,2,4,5,6,7,8,9-octahidro-3H-azecino[5,4-b]indol-3-carboxilato de etilo (118)



Esquema 79

En un matraz de fondo redondo, purgado y flameado, se disolvió el compuesto **117** (50 mg, 0.17 mmol, 1 equiv) en una mezcla de 2 ml de EtOH y 5 ml de CHCl_3 , a la que se adicionó $\text{ClCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ (86 μl , 0.69 mmol, 4 equiv) y Na_2CO_3 (73 mg, 0.69 mmol, 4 equiv). La mezcla se dejó con agitación magnética a temperatura ambiente durante 4.5 h y el avance de la reacción se siguió por c.c.f. (AcOEt/Hexano 1:1, R_f : 0.78).

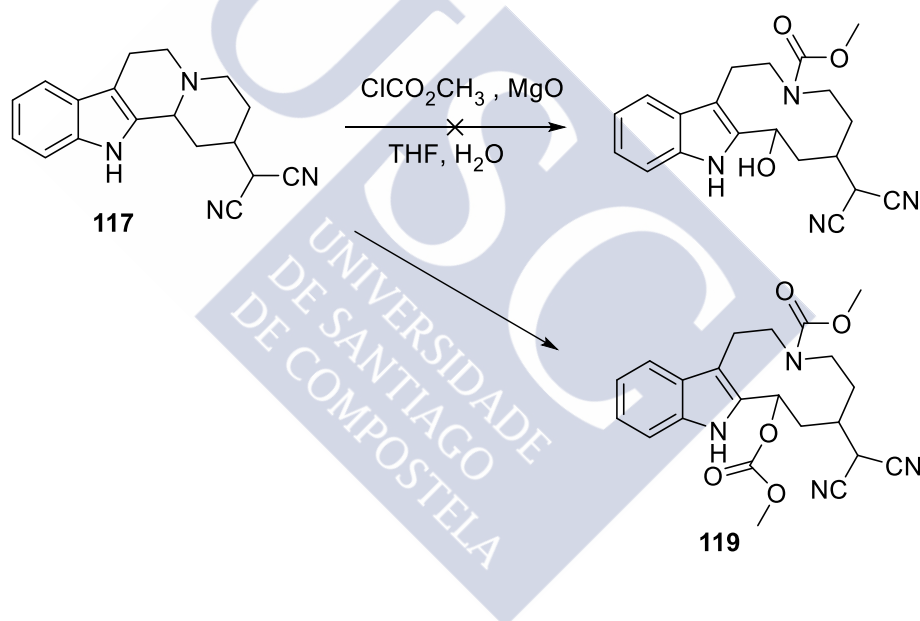
Se acidificó la mezcla de reacción con una disolución de HCl 1N (10 ml) y se eliminó el disolvente orgánico en el rotavapor. El residuo resultante se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x25 ml), se secó con Na_2SO_4 y el crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt/Hexano 1:1), obteniéndose el producto **118** en un 99% (70 mg).

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 0.4 (sa, 3H, CH_3), 1.18 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_3), 1.60-1.80 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 3H), 2.85-3.00 (m, 2H), 3.11 (dd, $J = 15.2, 3.1$ Hz, 1H), 3.20 (dd, $J = 14.6, 3.7$ Hz, 1H), 3.33-3.55 (m, 4H), 3.96 (td, $J = 14.1, 4.2$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 4.75-4.80 (m, 2H), 7.11 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, ArH), 7.18 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, ArH), 7.35 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, ArCH), 7.59 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, ArCH), 8.19 (sa, 1H, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100.58 MHz), δ (ppm): 13.2 (CH_3), 15.3 (CH_3), 26.0 (CCH_2), 27.0 (CHCHCN), 30.4 (CH_2), 33.7 (CHCN), 35.5 (CH_2), 44.7 (NCH_2), 47.7 (NCH_2), 61.7 (OCH_2), 65.1 (OCH_2), 72.1 (OCH), 110.5 (CCH_2), 111.3 ($1\times\text{CH}$), 112.2 ($1\times\text{CN}$), 112.6 ($1\times\text{CN}$), 119.4 ($1\times\text{CH}$), 119.5 ($1\times\text{CH}$), 122.3 ($1\times\text{CH}$), 128.2 (CCCH_2), 133.8 (CNH), 135.9 (NHC), 157.8 (NCOO).

EM (IE), m/z (%): 408 (M^+ , 8%), 363 (100%).

5.2.13.2 Obtención de 6-(dicianometil)-1,2,4,5,6,7,8,9-octahidro-3H-azecino[5,4-*b*]indol-3,8-dicarboxilato de dimetilo (119)



Esquema 80

En un matraz de fondo redondo, purgado bajo argón y flameado, se disolvió una mezcla de isómeros del compuesto **117** (17 mg, 0.06 mmol, 1 equiv) en 2 ml de THF y 1 ml de H_2O . Se adicionó MgO (56 mg, 1.4 mmol, 24 equiv) y ClCO_2CH_3 (0.05 ml, 0.59 mmol, 10 equiv) a 0 °C. Se dejó con agitación magnética a temperatura ambiente durante 4 horas y el avance de la reacción se siguió por c.c.f. (AcOEt/Hexano 3:7, R_f : 0.31).

Se filtró la mezcla de reacción y se concentró en el rotavapor. El residuo se acidificó con una disolución de HCl 1N (1x5 ml), se añadió agua (1x15 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3x25 ml). El extracto orgánico se secó con Na₂SO₄ y se concentró en el rotavapor. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt/Hexano 3:7), obteniéndose el producto **119** en un 40% (10 mg).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 1.45-1.62 (m, 2H), 2.01-2.3 (m, 3H), 2.74 (sa, 3H, 1xCH₃), 2.85-3.07 (m, 2H, CH₂), 3.08-3.21 (m, 2H), 3.75 (s, 3H, 1xCH₃), 3.85-3.95 (m, 1H, 1xCH), 4.29 (sa, 1H), 4.66 (td, J = 13.4, 4.9 Hz, 1H), 6.08 (dd, J = 10.1, 6.3 Hz, 1H, OCH), 7.14 (t, J = 8.2 Hz, 1H, ArH), 7.20 (t, J = 8.2 Hz, 1H, ArH), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H, ArH), 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 1H, ArH), 8.27 (sa, 1H, NH).

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.9 MHz), δ (ppm): 25.9 (CCH₂), 26.9 (CHCH), 30.2 (CH₂), 33.7 (CHCN), 34.2 (CH₂), 45.1 (NCH₂), 47.5 (CH₂N), 52.2 (CH₃), 55.3 (CH₃), 70.6 (OCH), 110.9 (CCH₂), 111.4 (CHCNH), 111.9 (CN), 112.4 (CN), 119.6 (CCCH), 120.1 (CCCHCH), 122.9 (CHCHCNH), 127.4 (CCNH), 130.5 (CNH), 136.2 (NHC), 154.6 (NCOOCH₃), 158.4 (OCOCH₃).

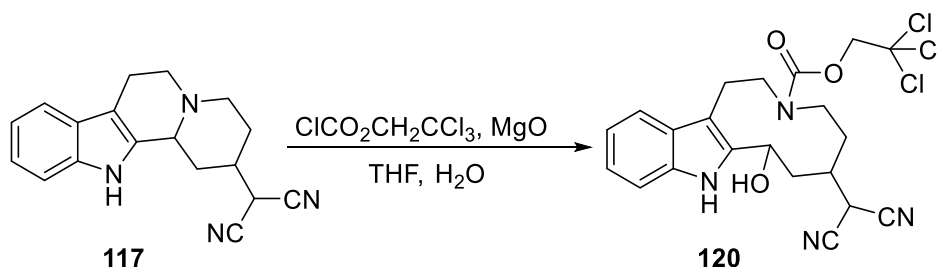
EM (IE), m/z (%): 424 (M⁺, 21%), 156 (100%).

EM alta resolución: C₂₂H₂₄N₄O₅ Calculado: 424.1746

Obtenido: 424.1743

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$, (cm⁻¹): 3370(NH), 1750 (OCOOME), 1678 (NCOOME)

5.2.13.3 Preparación de 6-(dicianometil)-8-hidroxi-1,2,4,5,6,7,8,9-octahidro-3*H*-azecino[5,4-*b*]indol-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (120)



Esquema 81

En un matraz esférico, purgado bajo argón y flameado, se disolvió el compuesto **117** (34 mg, 0.12 mmol, 1 equiv) en una mezcla de 3 ml de THF y 1.2 ml de H₂O, a la que se adicionó MgO (113 mg, 2.81 mmol, 24 equiv) y a 0 °C, ClCO₂CH₂CCl₃ (32 µl, 0.23 mmol, 2 equiv). La mezcla se mantuvo con agitación magnética a temperatura ambiente durante 3 h 30 min. El avance de la reacción se siguió por c.c.f. (AcOEt/Hexano 1:1, R_f: 0.5).

Se filtró la mezcla de reacción y se concentró en el rotavapor. Se acidificó con una disolución de HCl 1N (5 ml), se añadió agua (15 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3x25 ml), se secó con Na₂SO₄ y concentró en el rotavapor. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt/Hexano 3:7), obteniéndose el producto **120** en un 93% (52 mg).

¹H-RMN a 358 K (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 2.20-2.40 (m, 1H, CHCHCN), 2.45-2.60 (m, 1H), 2.61-2.77 (m, 2H), 3.00-3.42 (m, 6H), 3.79-4.20 (m, 2H), 4.46 (d, *J* = 12 Hz, 1H, CH₂CCl₃), 4.73 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* = 12 Hz, 1H, CH₂CCl₃), 5.20 (dd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, 1xArH), 7.19 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, 1xArH), 7.33, 7.35 (d, *J* = 8 Hz, d, *J* = 7.4 Hz, 1H, 1xArH), 7.47, 7.56 (d, *J* = 7.5 Hz, d, *J* = 7.5 Hz, 1H, 1xArH), 8.55 (sa, 1H, NH).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.45 MHz), δ (ppm): 25.7 (CH₂CH₂NCOO), 27.1 (CH₂CHCH), 29.7 (CH₂CHCH), 33.8 (CH₂CHCH), 36.9 (CHOHCH₂), 45.8 (NCH₂), 48.2 (CHOH), 64.9

(NCH₂), 74.0 (CH₂CCl₃), 95.5 (CCl₃), 104.7 (CCCH₂), 111.4 (CHCNH), 112.0 (CN), 112.5 (CN), 118.6 (CHCC), 119.8 (CHCHCC), 122.5 (CHCHCNH), 127.8 (CHCC), 135.1 (CNH), 135.8 (NHC), 156.0 (COO).

EM (IE), m/z (%): 488 (M⁺ + 6, 2%), 486 (M⁺ + 4, 12%), 484 (M⁺ + 2, 38%), 482 (M⁺, 39%), 144 (100%).

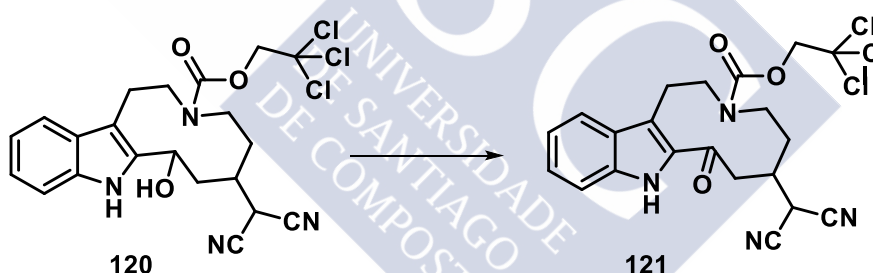
EM alta resolución: C₂₁H₂₁Cl₃N₄O₃

Calculado: 482.0679

Obtenido: 482.0676

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$, (cm⁻¹): 3390 (NH), 3387(OH), 2255 (CN), 1699 (NCOO).

5.2.14 Preparación de 6-(dicianometil)-8-oxo-1,2,4,5,6,7,8,9-octahidro-3H-azecino[5,4b] indol-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (121)



Esquema 82

5.2.14.1 Oxidación con Dess Martin:

En un matraz esférico, purgado bajo argón y flameado, se disolvió el compuesto **120** (50 mg, 0.10 mmol, 1 equiv) en 5.5 ml de acetonitrilo; a continuación se adicionó el reactivo de Dess Martin (40 mg, 0.10 mmol, 1 equiv) y *tert*-butanol (15 μ l, 0.15 mmol, 1.5 equiv). La reacción se mantuvo con agitación constante a t.a. y se siguió por c.c.f (AcOEt/Hexano 3:7, R_f: 0.48).

Transcurridas 4.5 horas, la mezcla de reacción se diluyó en éter, formándose un precipitado que se filtró sobre celita y el filtrado se llevó a sequedad en el rotavapor. El crudo así obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt/Hexano 3:7) y se obtuvo el producto **121** en un 47% (23 mg).

5.2.14.2 Oxidación con IBX:

En un matraz de fondo redondo, purgado bajo argón y flameado, se preparó una disolución del compuesto **120** (472 mg, 0.976 mmol, 1 equiv) y el ácido 2-iodoxibenzoico (819 mg, 2.93 mmol, 3 equiv) en 5 ml de acetato de etilo. La reacción se calentó a reflujo durante 2 horas y se siguió su evolución por c.c.f (AcOEt/Hexano 6:4, R_f: 0.52).

Se filtró la mezcla de reacción y se concentró en el rotavapor. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt/Hexano 6:4), obteniéndose el producto **121** en un 82% (386 mg).

¹H-RMN a 353 K (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm): 1.70-1.85 (m, 1H), 2.06-2.16 (m, 1H), 2.58 (sa, 1H), 2.86 (dda, *J* = 6.2, 14 Hz, 1H), 3.33-3.62 (m, 6H), 3.93-4.05 (m, 1H), 4.43 (sa, 2H, CH₂CCl₃), 4.83 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, 1xArH), 7.23 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, 1xArH), 7.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, 1xArH), 7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, 1xArH), 11.10 (sa, 1H, NH).

¹³C-RMN a 353 K (DMSO-d₆, 100.5 MHz), δ (ppm): 24.5 (CH₂CH₂N), 28.5 (CHCHCN), 29.7 (1xCH₂), 36.7 (CHCN), 39.9 (1xCH₂), 45.2 (NCH₂), 49.8 (CH₂N), 74.6 (CH₂CCl₃), 96.1 (CCl₃), 113.0 (CHCNH), 113.5 (1xCN), 113.7 (1xCN), 119.9 (1xC), 120.1 (1xCH), 121.4 (1xCH), 126.2 (1xCH), 128.5 (1xC), 133.6 (NHC), 137.5 (CHCNH), 155.0 (COO), 191.8 (C=O).

EM (IE), m/z (%): 484 (M⁺ + 4, 11%), 482 (M⁺ + 2, 33%), 480 (M⁺, 33%), 144 (100%).

EM alta resolución: C₂₁H₁₉Cl₃N₄O₃

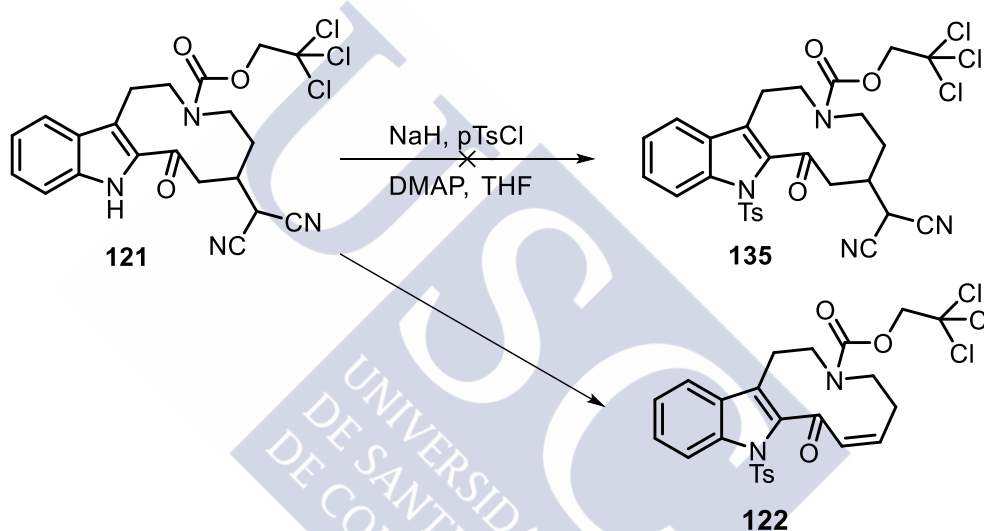
Calculado: 480.052274

Obtenido: 480.052511

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$, (cm^{-1}): 3347(NH), 2256 (CN), 1712 (CO), 1632 (NCOOCH₂).

5.2.15 Intentos de tosilación del Nitrógeno indólico en 121

5.2.15.1 Obtención de (*Z*)-8-oxo-9-tosil-1,2,4,5,8,9-hexahidro-3*H*-azecino[5,4-*b*]indol-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (122)



Esquema 83

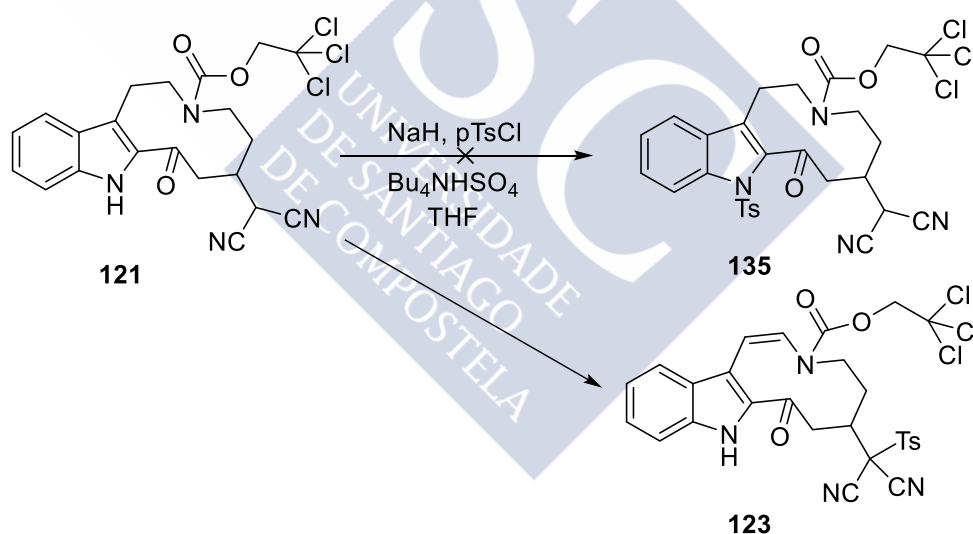
En un matraz esférico, purgado bajo argón y flameado, se disolvió el compuesto **121** (58 mg, 0.12 mmol, 1 equiv) en 2 ml THF; se adicionó hidruro sódico (48 mg, 1.20 mmol, 10 equiv) a 0 °C, cloruro de p-toluensulfonilo (46 mg, 0.24 mmol, 2 equiv) y 4-dimetilaminopiridina (3 mg, 0.02 mmol, 0.2 equiv). La reacción se mantuvo a t.a. con agitación magnética y se siguió por c.c.f (AcOEt/Hexano 1:1, R_f : 0.76).

Tras 4.5 h, se adicionó una disolución acuosa de cloruro amónico (2 ml) y se eliminó el THF en el rotavapor. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂, se lavó con agua y salmuera y finalmente se secó sobre Na₂SO₄. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt/Hexano 1:1) obteniéndose el producto **122** en un 77% (59 mg).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 1.65-1.80 (m, 2H), 2.27 y 2.29 (s, s, 3H, CH₃), 2.96-3.10 (m, 2H), 3.19-3.32 (m, 2H), 3.41-3.60 (m, 2H), 4.68 y 4.72 (s, s, 2H, OCH₂), 6.28-6.60 (m, 1H, CH), 7.05-7.19 (m, 2H, CH, ArH), 7.20-7.60 (m, 5H, 5xArH), 7.65-7.77 (m, 1H, ArH), 8.1 (m, 1H, ArH).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100.58 MHz), δ (ppm): 21.5 (CH₃), 23.0 y 24.2 (CH₂), 28.1 y 28.3 (CH₂), 48.3 y 48.8 (CH₂), 51.3 y 52.2 (CH₂), 75.2 y 75.3 (CH₂), 95.2 y 95.3 (C), 115.2 y 115.3 (CH), 119.6 y 119.8 (CH), 124.4 y 124.5 (CH), 124.6 (C), 126.7 y 126.8 (CH), 127.2 (2xCH), 129.4 y 129.6 (2xCH), 132.4 (C), 133.5 (C), 135.2 y 135.5 (CH), 136.1 (C), 140.3 y 141.2 (CH), 145.1 (C), 145.5 (C), 154.8 (CO), 188.7 (CO).

5.2.15.2 Obtención de (1Z)-6-(diciano(tosil)metil)-8-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-azecino[5,4-b]indol-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (123)



Esquema 84

En un matraz esférico, purgado bajo argón y flameado, se disolvió el compuesto **121** (80 mg, 0.17 mmol, 1 equiv) en 12 ml THF; se adicionó hidruro sódico (66 mg, 1.67 mmol, 10 equiv) a 0 °C, cloruro de p-toluensulfonilo (48 mg, 0.25 mmol, 1.52 equiv) e hidrógenosulfato de tetrabutylamonio (22 mg, 0.07 mmol, 0.4 equiv). La

reacción se siguió por c.c.f (AcOEt/Hexano 1:1, R_f : 0.59) y se mantuvo con agitación magnética constante.

Tras 1 hora, a la mezcla de reacción se le adicionó disolución acuosa saturada de cloruro amónico (1 ml) y se eliminó el disolvente en el rotavapor. El residuo se lavó con salmuera y se extrajo con CH_2Cl_2 , se secó con Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt/Hexano 3:7), obteniendo el producto **123** en un 29% (18 mg), habiendo recuperado 33 mg de sustancia de partida (41%).

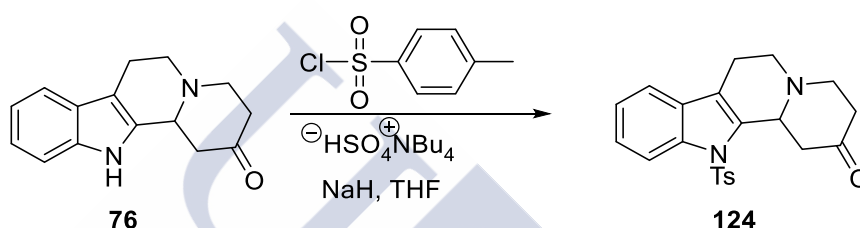
^1H -RMN a 353 K (DMSO, 400 MHz), δ (ppm): 2.15-2.25 (m, 1H), 2.50 (s, 3H, CH_3), 3.05 (dd, $J = 15.2$, 4 Hz, 1H), 3.19-3.27 (m, 1H), 3.42 (dd, $J = 11.5$, 5.7 Hz, 1H), 3.58-3.66 (m, 1H), 3.76-3.86 (m, 1H), 3.87 (dd, $J = 15.1$, 4.2 Hz, 1H), 4.25-4.57 (m, 2H, CH_2CCl_3), 7.03 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH), 7.08 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH), 7.24 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH), 7.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, CH), 7.50 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH), 7.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, 2xCH), 7.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, CH), 7.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, 2xCH), 11.3 (sa, 1H, NH).

^{13}C -RMN a 353 K (DMSO- d_6 , 62.9 MHz), δ (ppm): 20.1 (CH), 20.8 (CH_3), 23.6 (CH_2), 39.6 (CH_2), 49.1 (CH_2), 63.9 (C), 73.9 (OCH_2), 95.0 (CCl_3), 109.1 (CN), 110.1 (CN), 112.0 (CH), 119.2 (CH), 119.9 (C), 120.1 (CH), 120.7 (C), 125.1 (CH), 125.6 (CH), 127.4 (CH), 128.7 (C), 130.3 (2xCH), 130.6 (2xCH), 133.4 (C), 136.7 (C), 148.6 (CS), 154.1 (COO), 190.0 (CO).

5.2.16 Tosilación de la quinolicinona **76** y reacción tándem Knoevenagel-reducción con malononitrilo.

Preparación de **125**

5.2.16.1 Protección del indol: Preparación de 12-tosil- 3,4,6,7,12,12b-hexahidro indolo[2,3a] quinolicin- 2(1H)ona (**124**)



Esquema 85

Se disolvió el compuesto **76** (100 mg, 0.42 mmol, 1 equiv) en THF seco (6 ml) en un matraz purgado y flameado. Se adicionó a 0 °C hidruro sódico (166 mg, 4.17 mmol, 10 equiv) e hidrógenosulfato de tetra-*N*-butilamonio (56 mg, 0.17 mmol, 0.4 equiv). La mezcla se mantuvo con agitación durante 15 min a t.a. y se adicionó cloruro de p-toluensulfonilo (240 mg, 1.25 mmol, 3 equiv). Se siguió la reacción por c.c.f. (AcOEt/Hexano 1:1, R_f : 0.75) durante 45 horas.

La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, se le añadió una disolución saturada de NH_4Cl (10 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró en el rotavapor. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt/Hexano 1:1 hasta AcOEt/Hexano 7:3), obteniendo el producto deseado **124** (92 mg, 56%).

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz), δ (ppm): 2.27 (s, 3H, CH_3), 2.38 (dt, J = 15.2, 1.7 Hz, 1H), 2.53 (dd, J = 14.6, 11.1 Hz, 1H), 2.60-2.90 (m, 4H), 3.20-3.37 (m, 3H), 3.44 (ddd, J = 12.1, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 4.51 (da, J = 10.5 Hz, 1H, NCH), 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 2H, 2xCH),

7.15-7.35 (m, 3H, 3xCH), 7.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, 2xCH), 8.07 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, 1xCH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75.45 MHz), δ (ppm): 21.5 (CH_3), 22.4 (CCH_2), 38.8 (CH_2CO), 45.6 ($1\times\text{CH}_2$), 45.7 ($1\times\text{CH}_2$), 53.6 (CH_2N), 58.1 (NCH), 115.9 (CHCN), 118.6 (CHCC), 119.9 ($1\times\text{C}$), 124.1 (CHCHCC), 124.9 (CHCHCC), 126.5 ($2\times\text{CH}$), 129.6 ($2\times\text{CH}$), 130.4 ($1\times\text{C}$), 134.2 ($1\times\text{C}$), 136.1 ($1\times\text{C}$), 137.6 ($1\times\text{C}$), 144.7 (SC), 207.2 (CO).

EM (IE), m/z (%): 394 (M^+ , 4%), 58 (100%).

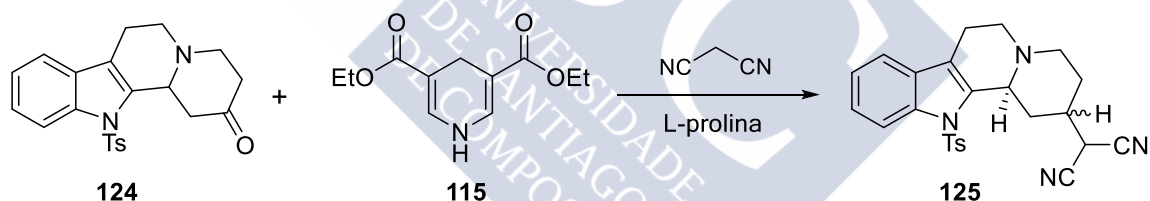
EM alta resolución: $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$

Calculado: 394.1351

Obtenido: 394.1348

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$, (cm^{-1}): 1711 (CO).

5.2.16.2 Preparación de 2-(12-tosil-1,2,3,4,6,7,12,12b-octa hidroindolo[2,3-*a*]quinolicin-2-il)malononitrilo (125)



Esquema 86

En un matraz esférico, purgado bajo argón y flameado, se disolvió el compuesto **124** (31 mg, 0.08 mmol, 1 equiv) en EtOH (2 ml) y se adicionó malononitrilo (5.2 mg, 0.08 mmol, 1 equiv), el éster de Hantzsch (**115**) (20 mg, 0.08 mmol, 1 equiv) y L-prolina (1.8 mg, 0.0157 mmol, 0.2 equiv). La mezcla se mantuvo con agitación a t.a. y se siguió su evolución por c.c.f. (AcOEt/Hexano 1:1).

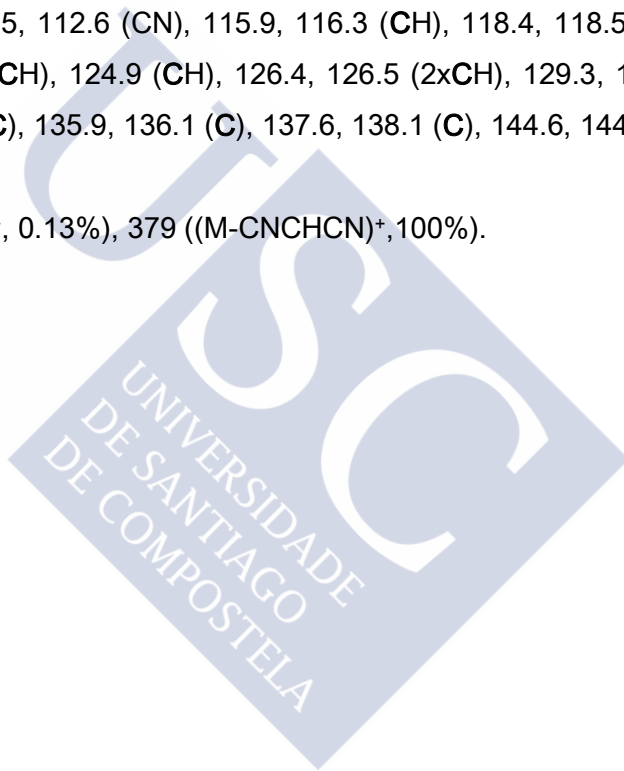
Al cabo de 48 horas y tras concentrar el disolvente en el rotavapor, el residuo se purificó en sucesivas cromatografías de gel de sílice, la primera utilizando

AE/Hexano 3:7 como eluyente, y la segunda con DCM/MeOH 8% como eluyente. Se obtuvieron 25 mg de una mezcla de los dos isómeros inseparables, de igual R_f , del producto esperado **125**.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 1.56-1.70 (m, 1H), 1.8-2.0 (m, 2H), 2.1-2.22 (m, 1H), 2.26, 2.27 (s, s, 3H), 2.50, 2.64 (m, 1H), 2.66-2.91 (m, 4H), 2.92, 3.02 (m, 1H), 3.05-3.20 (m, 1H), 4.10-4.29 (m, 2H), 7.07 (t, $J=8.2$, 2H), 7.15-7.34 (m, 3H), 7.39-7.52 (m, 2H), 8.04 (t, $J=8.2$, 1H).

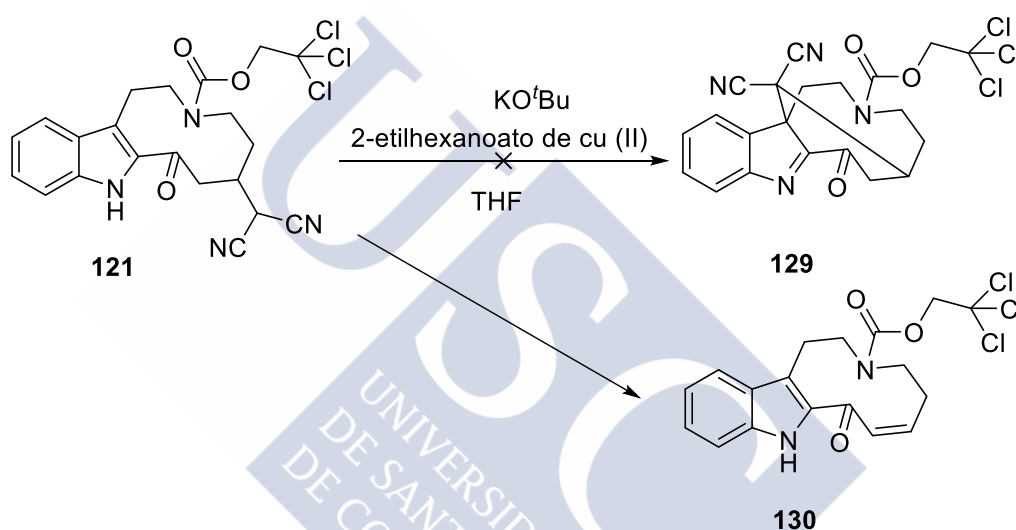
^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75.45 MHz), δ (ppm): 21.7, 25.3 (CH_3), 21.5 (CH_2), 25.5 (CH_2), 28.9 (CH_2), 29.6, 32.0 (CH), 35.2, 38.1 (CH_2), 46.2, 47.9 (CH_2), 49.3, 53.8 (CHN), 54.4, 58.0 (NCH_2), 111.6 (CN), 112.5, 112.6 (CN), 115.9, 116.3 (CH), 118.4, 118.5 (CH), 120.8, 122.0 (C), 124.2, 124.3 (CH), 124.9 (CH), 126.4, 126.5 ($2\times\text{CH}$), 129.3, 129.5 ($2\times\text{CH}$), 130.5, 130.8 (C), 133.4 (C), 135.9, 136.1 (C), 137.6, 138.1 (C), 144.6, 144.7 (C).

EM (IE), m/z (%): 444 (M^+ , 0.13%), 379 ($(\text{M-CNCHCN})^+$, 100%).



5.2.17 Intentos de ciclación de 6-(dicianometil)-8-oxo-1,2,4,5,6,7,8,9-octahidro-3*H*-azecino[5,4*b*] indol-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (121)

5.2.17.1 Con 2-etilhexanoato de Cu (II). Obtención de (*Z*)-8-oxo-1,2,4,5,8,9-hexahidro-3*H*-azecino[5,4-*b*]indol-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (130)



Esquema 87

En un matraz esférico, purgado bajo argón y flameado, se disolvió el compuesto **121** (30 mg, 0.0622 mmol, 1 equiv) en 1.5 ml de THF; se adicionó KO^tBu (21 mg, 0.1866, 3 equiv) a -78 °C, y al cabo de 30 min se añadió 2-etilhexanoato de cobre (II) (33 mg, 0.093, 1.5 equiv). La reacción se dejó a t.a. con agitación magnética durante 23 horas y el avance de la misma se siguió por c.c.f (AcOEt/Hexano 3:7, R_f: 0.28).

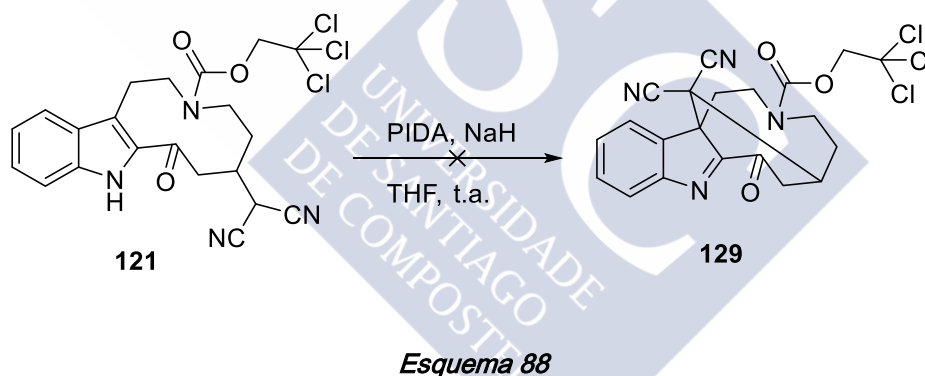
A la mezcla de reacción se le adicionó disolución acuosa saturada de cloruro amónico (2 ml), se lavó con agua y salmuera y el extracto orgánico se extrajo con

acetato de etilo, se secó con Na₂SO₄ y se concentró en el rotavapor. Como se observó en el crudo que había restos de etilhexanoato de cobre (II), se procedió a elaborar de nuevo con NaHCO₃ y salmuera. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt/Hexano 3:7), obteniéndose el compuesto **130** en un 20%.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 2.56-2.66 (m, 2H), 3.36-3.52 (m, 3H), 3.62-3.78 (m, 3H), 4.81, 4.82 (s, s, 2H, OCH₂), 6.35-6.48 (m, 1H, 1xCH), 6.60-6.65 (m, 1H, 1xCH), 7.13-7.18 (m, 1H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.57, 7.63 (d, *J* = 8.1 Hz, d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.84, 8.86 (sa, sa, 1H, NH).

DEPT (CDCl₃, 100.58 MHz), δ (ppm): 28.9, 29.6 (CH₂), 32.6, 32.9 (CH₂CH), 50.8, 51.8 (CH₂), 51.9, 52.1 (CH₂), 75.0, 75.3 (OCH₂), 111.9, 112.0 (CH), 120.7, 120.9 (CH), 121.1, 121.5 (CH), 126.7, 126.8 (CH), 132.4, 132.6 (CH), 145.4, 146.1 (CH).

5.2.17.2 Con PIDA



En un matraz de fondo redondo, purgado bajo argón y flameado, se disolvió el compuesto **121** (22 mg, 0.0456 mmol, 1 equiv) en 2.5 ml de THF; se adicionó PIDA (22 mg, 0.0684 mmol, 1.5 equiv) e hidruro sódico (5 mg, 0.137, 3 equiv) a 0°C. La reacción se llevó a cabo a t.a., dejándose con agitación magnética durante 4.5 horas.

A la mezcla de reacción se le adicionó cloruro amónico y se llevó a sequedad, se lavó con agua y salmuera y el extracto orgánico se extrajo con CH₂Cl₂. Se observó por cromatografía en capa fina (AcOEt/Hex 1:1) que se trataba de una mezcla compleja, en la que se distinguía el producto de partida (AcOEt/Hexano 3:7, R_f: 0.48).

**PARTE II: Estudios sintéticos dirigidos a la obtención
del esqueleto de isoschizogalina**





INTRODUCCIÓN



1 Introducción

1.1 Los alcaloides Schizoziganos. Estructura y relevancia

Los schizoziganos son un pequeño grupo de alcaloides hexacíclicos aislados de las especies arbustivas *Stremmeliopsis stremmelioides* hallada en Cuba y *Schizogygia coffaeoides*, que crece en lugares del África ecuatorial como en la República Democrática del Congo, Kenia o Tanzania.¹⁰⁶ En la naturaleza *Schizogygia coffaeoides* se encuentra como un arbusto o pequeño árbol de 1 a 4 m de altura presente en bosques húmedos y ribereños, y que crece en terrenos arenosos y margosos por encima de 1500 m de altitud. Es utilizada en medicina tradicional para el tratamiento de enfermedades cutáneas,¹⁰⁷ como en Kenia donde se prepara una mezcla de raíz de *Schizogygia coffaeoides* con aceite de coco. Además, una infusión de la raíz de esta planta también es buena contra los mareos, y las hojas hervidas de *Schizogygia coffaeoides* se usan como tratamiento para la inflamación de los ojos, mientras que los lavados con el extracto acuoso de las hojas son un buen tratamiento para la tiña. Recientemente se ha comprobado que los extractos de las hojas y raíz en diclorometano poseen actividad antifúngica y antibacteriana.^{108,109}

El grupo de los schizoziganos e isoschizoziganos lo constituyen siete alcaloides; todos ellos han sido encontrados en la corteza de la raíz y las hojas de *Schizogygia coffaeoides* (foto 4), excepto stremmeliopina (**135**), que ha sido aislada de *Stremmeliopsis stremmelioides*.¹¹⁰

¹⁰⁶ Renner, U.; Kernweisz, P. *Experientia* **1963**, *19*, 244.

¹⁰⁷ Omino, E.; Kokwuar, J. *J. Ethnopharmacology* **1993**, *40*, 167.

¹⁰⁸ Kariba, R.; Siboe, G.; Dossaji, S.; *Ethnopharmacology* **2001**, *74*, 41.

¹⁰⁹ Mensah, A.; Houghton, P.; Bloomfield, S.; Vlientinck, A.; Vandem, B. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1210.

¹¹⁰ Laguna, A.; Novotny, L.; Dolejs, L.; Budesinsky, M. *Planta Med.* **1984**, *50*, 285.



Foto 4. *Schizogygia coffaeoides*

Desde el punto de vista estructural, los schizoziganos **131-135** (figura 13) se caracterizan por ser alcaloides *N*-acil indolínicos hexacíclicos.

El compuesto mayoritario obtenido de las raíces de *Schizogygia* ha sido identificado como schizozigina (**131**),¹¹¹ y junto a él se han identificado schizogamina (**132**) y schizogalina (**133**).¹¹² El alcaloide aislado más recientemente de esta planta presenta la estructura **134**, para el que se ha sugerido el nombre común de 6,7-deshidro-19 β -hidroxischizozigina.¹¹³ Finalmente podemos mencionar la strempeliopina (**135**), que carece de sustituyentes en el anillo A y tiene reducido su anillo D.

Además de los anteriores, de *Schizogygia* han sido aislados otros dos alcaloides a los que inicialmente les fueron asignadas estructuras de indolina pero que finalmente fueron identificados como isoschizogamina¹¹⁴ (**136**) e isoschizogalina¹¹³ (**137**). Estos compuestos forman el subgrupo de los isoschizoziganos, caracterizados por incorporar en su estructura una unidad de quinolina y una γ -lactama, además del carbono aminal cuaternario.

¹¹¹ Renner, U. Fritz, H. *Helv. Chim. Acta* **1965**, *48*, 308.

¹¹² Renner, U. *Lloydia* **1964**, *27*, 406.

¹¹³ Kariba, R.; Houghton, P.; Yenesew, A. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 566.

¹¹⁴ Hajicek, J.; Taimr, J.; Budesinsky, M. *Tetrahedron Letters* **1998**, *39*, 505.

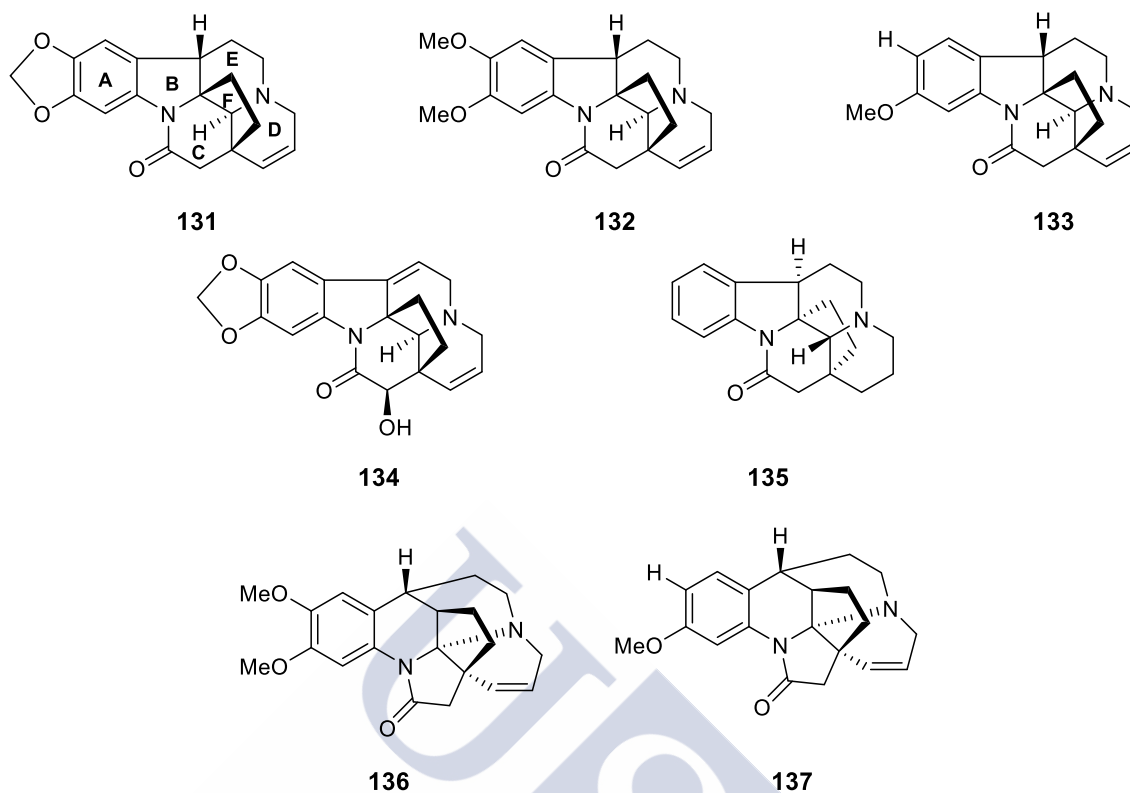
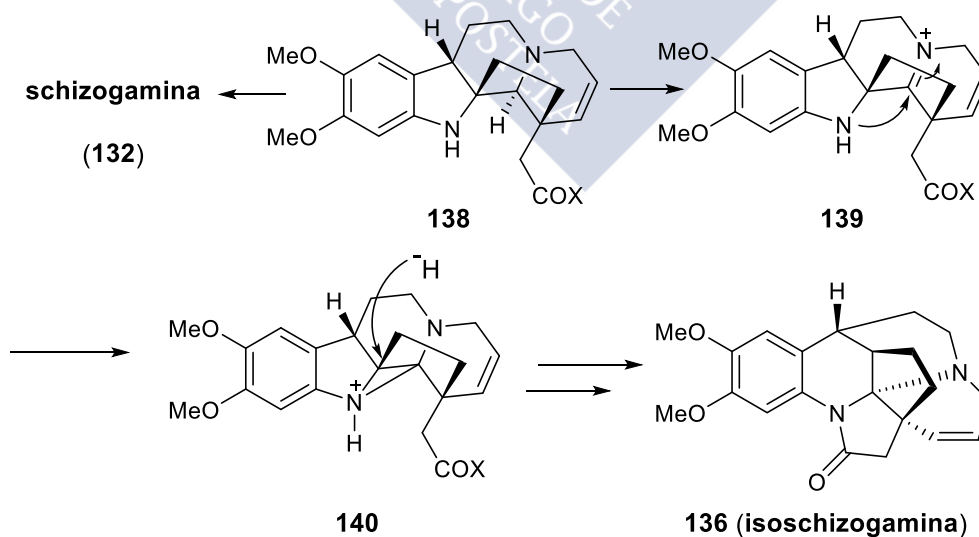


Figura 13. Alcaloides del grupo schizoziganos e isoschizoziganos.

Hajicek y colaboradores han propuesto una biosíntesis parcial para explicar la formación de los isoschizoziganos a partir de un intermedio con esqueleto de schizozigano (138):¹¹⁴



Esquema 89

En cuanto a la actividad farmacológica, Kariba ha analizado la actividad antimicrobiana frente a hongos de schizozigina (**131**), isoschizogalina (**137**) y 6,7-deshidro-19 β -hidroxischizozigina (**134**).¹¹³ Los resultados, que reflejan la actividad de los compuestos puros frente a ocho hongos (*Trichophyton interdigitale* (EQ 4115), *T. mentagrophytes* (NCPF 224), *T. tonsurans* (EQ 4329), *Epidermophyton floccosum*, *Microporum gypseum* (NCPF 40), *Cladosporium cladosporioides* (IMI 299104), *C. harbarum* y *Candida albicans* (NCPF 3179)) y cuatro bacterias patógenas (*Escherichia Coli* (NCTC 9002), *Bacillus subtilis* (NCTC 10073), *Staphylococcus aureas* (MCIMB) y *Pseudomonas aeruginosa* (NCIMB 10421), aparecen resumidos en la siguiente tabla en términos de Concentración Mínima de Inhibición (MIC):

	131	137	134	Ketoconazol	Ampicilina
<i>T. mentagrophytes</i>	>500	>500	<1.95	6.25	
<i>M. gypseum</i>	>500	>500	1.95	6.25	
<i>E. floccosum</i>	>500	>500	>1.95	25	
<i>T. tonsurans</i>	>500	>500	3.9	50	
<i>T. interdigitale</i>	>500	>500	<3.9	25	
<i>C. cladosporioides</i>	>500	>500	7.8	25	
<i>C. harbarum</i>	>500	>500	15.6	50	
<i>C. albicans</i>	>500	>500	7.8	25	
<i>E. coli</i>	>500	>500	>250		20
<i>S. aureas</i>	>500	125	>500		12.5
<i>B. subtilis</i>	>500	62.5	>500		12.5
<i>P. aeruginosa</i>	>500	>500	>500		25

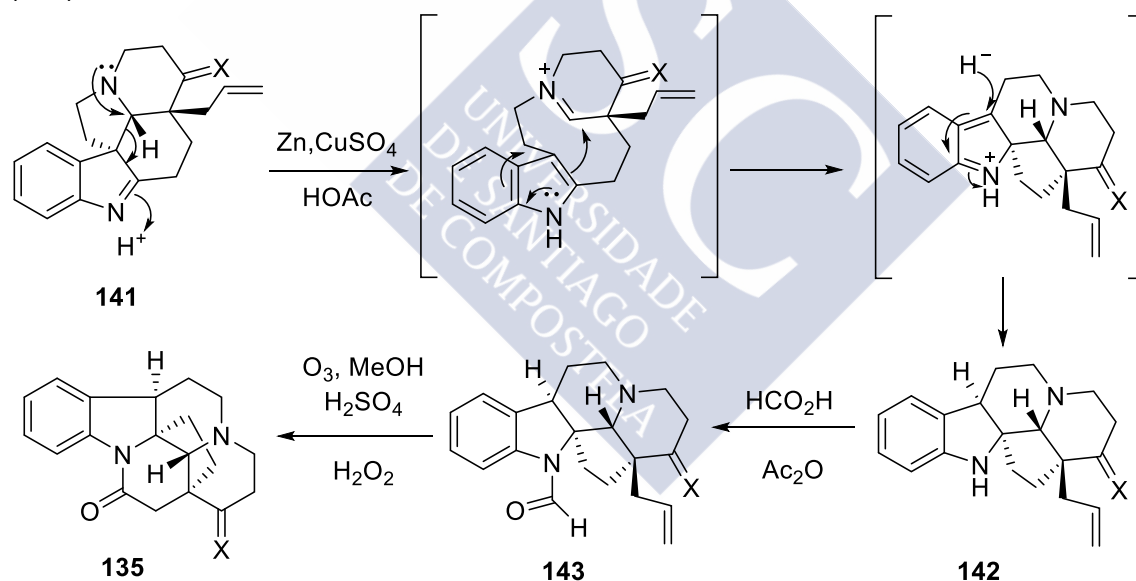
Tabla 2. Actividad antimicrobiana de los compuestos aislados y de drogas estándar ($\mu\text{g/mL}$).

La tabla nos confirma tanto la actividad antibiótica de isoschizogalina (**137**) como la actividad fungicida de la 6,7-deshidro-19 β -hidroxischizozigina (**134**). La schizozigina (**131**) no presenta apenas actividad, ya que todos los valores están por encima de los 500 $\mu\text{g/mL}$.

1.2 Estudios sintéticos de los alcaloides con esqueleto de schizozigano e isoschizozigano

1.2.1 Transposición reductora de indoleninas a indolinas: Síntesis de strempeliopina de Hajicek

La síntesis racémica de strempeliopina (**135**; X = H₂) de Hajicek a partir del esqueleto de aspidospermidina constituye la primera síntesis de un alcaloide de este grupo.^{115a} Está basada en la transposición reductora de indoleninas a indolinas publicada por Levy con anterioridad.^{116,117} Dicha transformación supone el paso de estructuras tipo **141** (con un patrón de sustitución indólica 2,3,3) a estructuras tipo **142** (patrón 2,2,3), mediado por Zn-CuSO₄. De esta forma Hajicek obtuvo el esqueleto pentacíclico **142** que por formación del anillo de lactama dio lugar a strempeliopina (**135**).



Esquema 90

¹¹⁵ (a) Hajicek, J.; Trojanek, J. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2927. (b) Pilarcik, T.; Havlicek, J.; Hajicek, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7909.

¹¹⁶ Mauperin, P.; Levy, J.; Le Men, J. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 12, 999.

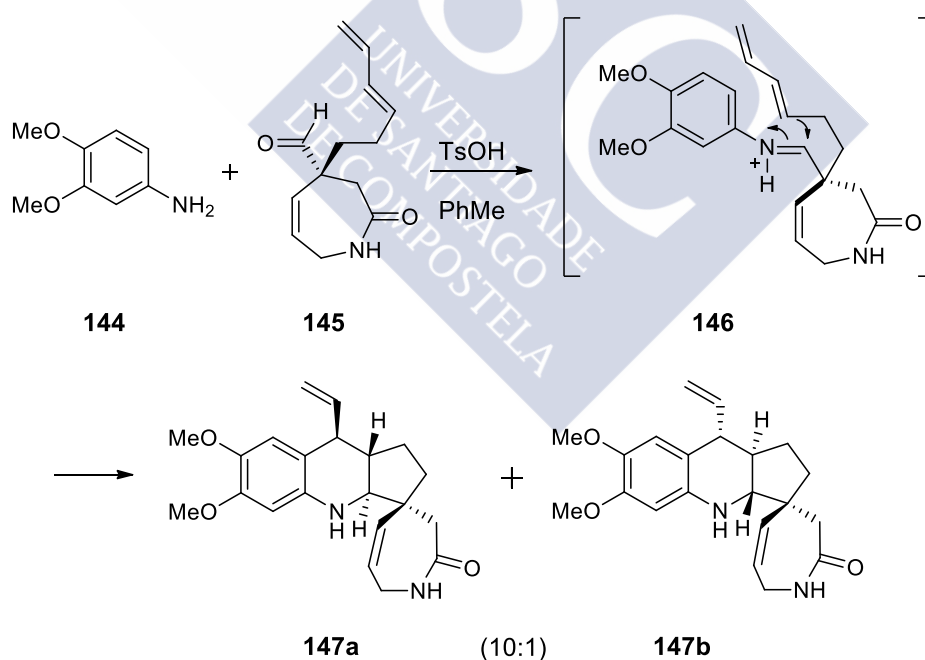
¹¹⁷ Levy, J.; Mauperin, P.; de Maindreville, M.; Le Men, J. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 12, 1003.

Posteriormente el propio Hajicek ha publicado también la síntesis de 15 α -hidroxistrepmpeliopina (**135**; X = H, OH) a partir de **141** (X = O) siguiendo el mismo esquema.^{115b}

1.2.2 Aproximación al esqueleto de isoschizogamina vía Diels-Alder

Magomedov ha propuesto una ruta sintética para la síntesis total asimétrica de isoschizogamina (**136**) basada en la construcción del sistema de quinolina por medio de una reacción hetero Diels-Alder.¹¹⁸

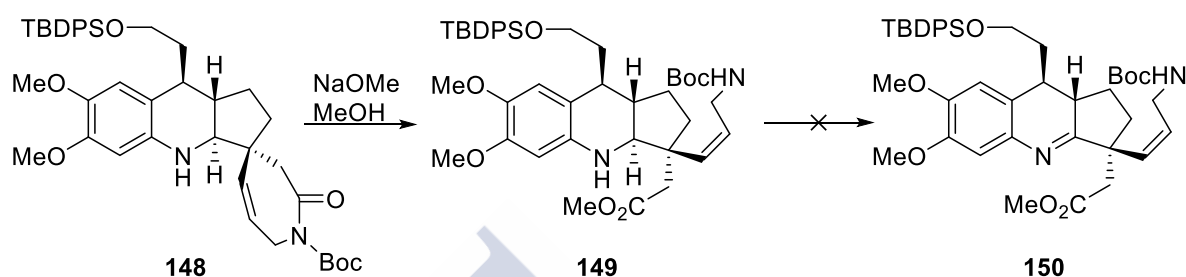
Así, la condensación de la anilina **144** con el aldehído **145** en presencia de catálisis ácida seguida de calentamiento en tolueno, produjo el aducto de Diels-Alder **147** con una diastereoselectividad de 10:1. Este compuesto posee el centro cuaternario y la estereoquímica correcta de isoschizogamina.



Esquema 91

¹¹⁸ (a) Magomedov, N. *Org. Letters* **2003**, *5*, 2509. (b) Magomedov, N.; Zhou, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3808.

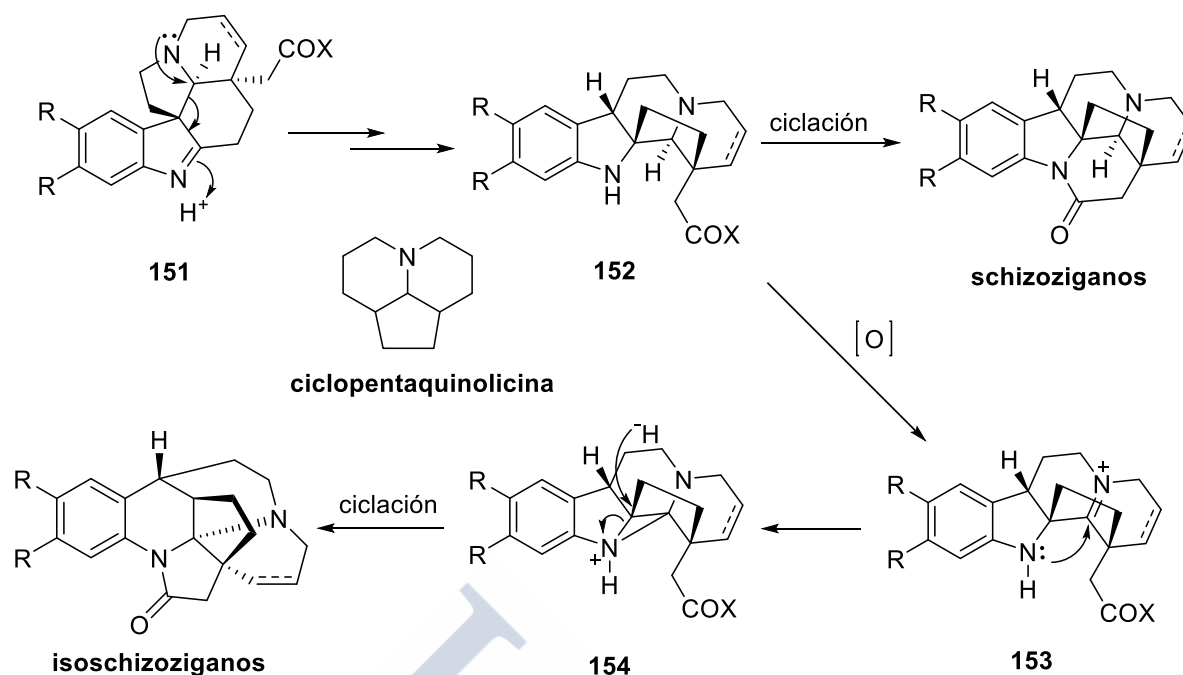
Los siguientes pasos, tras la funcionalización del grupo vinilo, están dirigidos a la apertura del anillo espiránico de la lactama **148** para liberar al N necesario para la formación del aminal y al grupo éster precursor de la lactama de cinco miembros, obteniéndose el compuesto **149**. Sin embargo, los intentos posteriores dirigidos a la oxidación del anillo de quinolina y así promover la formación del aminal no dieron resultado.



Esquema 92

1.2.3 Aproximaciones basadas en el sistema de ciclopentaquinolicina

Como hemos mencionado anteriormente, Hajicek ha propuesto una ruta biosintética que relaciona el esqueleto de los alcaloides de aspidosperma (**151**) con los schizoziganos e isoschizoziganos, a través del esqueleto abierto de schizozigano (**152**):



Esquema 93

Podemos observar que tanto **152** como los esqueletos de schizozigano e isoschizozigano poseen en común una unidad de ciclopentaquinolicina, y por ello investigadores como Heathcock, Padwa y recientemente Fukuyama han escogido dicha subestructura como intermedio clave en sus planteamientos sintéticos.

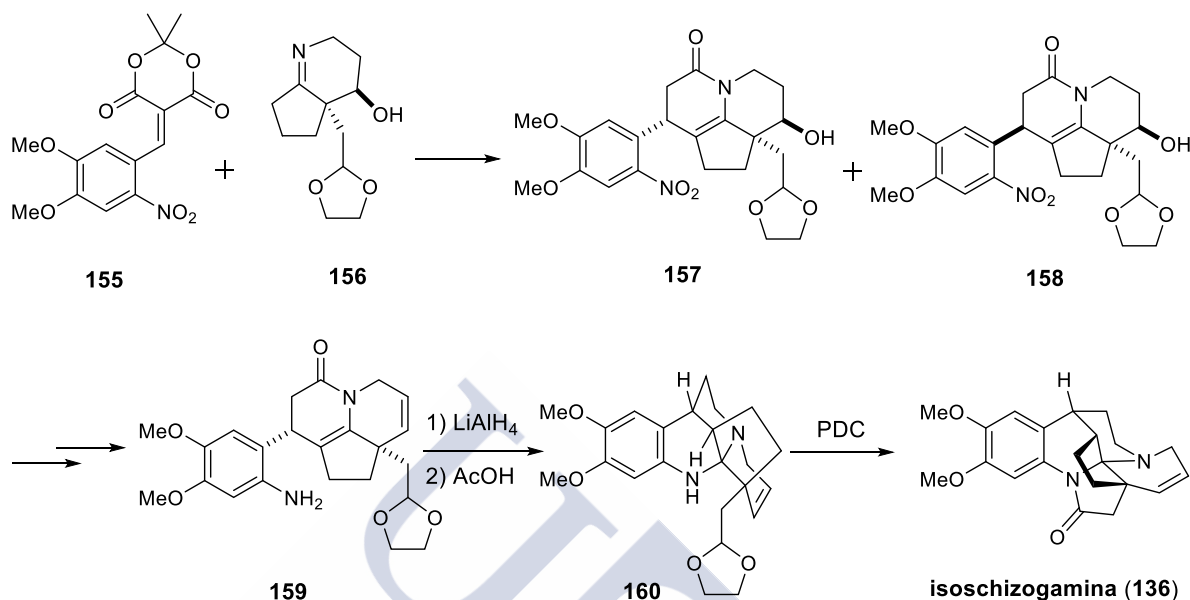
1.2.3.1 Síntesis de isoschizogamina de Heathcock

En 1999 Heathcock publicó la primera síntesis racémica de isoschizogamina (**136**).¹¹⁹ En su trabajo hay dos reacciones clave:

- Formación del núcleo de ciclopentaquinolicina por medio de una adición de Michael de la imina **156** (a través de su enamina tautómero) al compuesto **155**, derivado del ácido de Meldrum, que condujo a una mezcla de los dos diastereoisómeros **157** y **158**.
- Formación del aminal (**159**→**160**): La reducción del grupo enamida en **159** a enamina da lugar, tras tratamiento con ácido, a la formación del aminal **160**.¹²⁰

¹¹⁹ Hubbs, J.; Heathcock, C. *Org. Letters* **1999**, 1, 1315.

Los últimos pasos de la síntesis tienen por objeto la obtención del anillo de lactama, vía hidrólisis del dioxolano con ciclación a un hemiaminal y oxidación final a lactama.



Esquema 94. Síntesis de Heathcock de isoschizogamina.

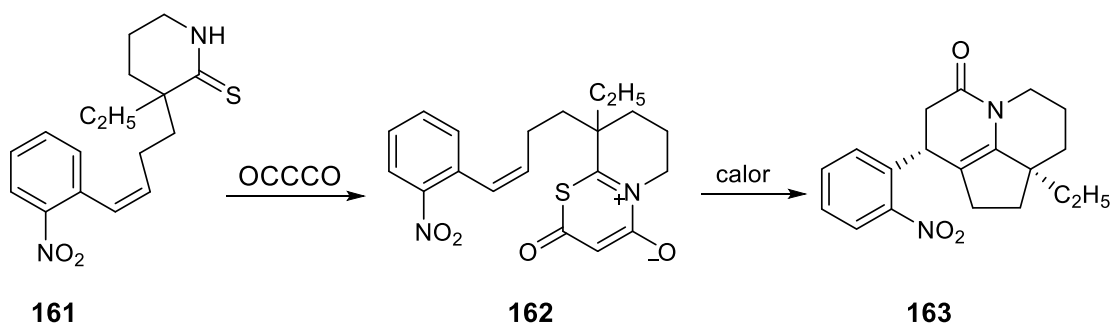
1.2.3.2 Síntesis del esqueleto de isoschizozigano y de strempeliopina de Padwa

El trabajo de Padwa está basado en una ciclación 1,4-dipolar intramolecular para la obtención de una ciclopentaquinolicina.^{121a,b}

El dipolo 1,4 escogido es la betaína heteroaromática **162** obtenida por reacción de la tiolactama **161** con subóxido de carbono (OCCCO). El calentamiento de la betaína **162** da lugar a la ciclación intramolecular (vía estado de transición endo) y la subsiguiente pérdida de COS, produciendo el sistema de ciclopentaquinolicina (**163**).

¹²⁰ El amina no se pudo obtener por protonación de la enamida, vía catión acil iminio, por lo que ésta tuvo que ser reducida previamente.

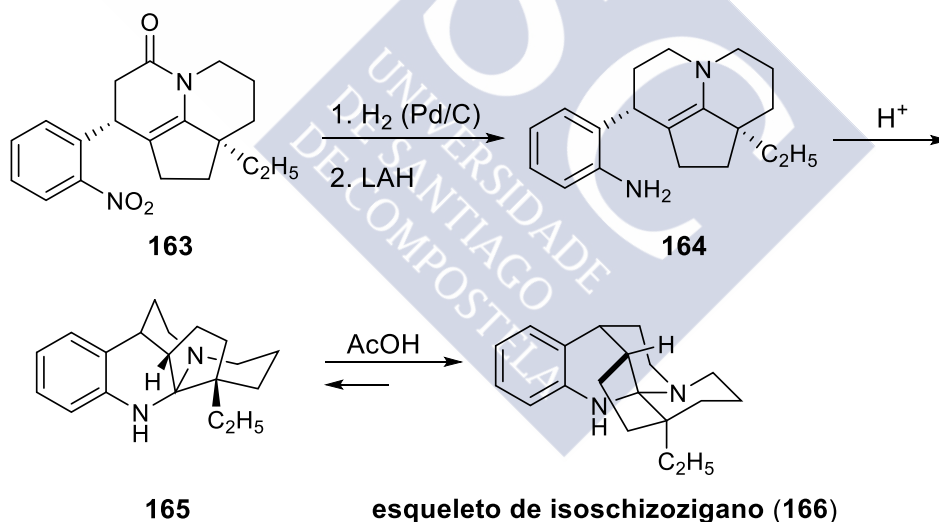
¹²¹ (a) Padwa, A.; Flick, A.; Lee, H. *Org. Letters* **2005**, *7*, 2925. (b) Bobeck, D.; Lee, H.; Flick, A.; Padwa, A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7389.



Esquema 95

Este mismo esquema inicial es usado a continuación para la síntesis del esqueleto de isoschizozigano y para la síntesis de strempeliopina (**135**).

A partir de **163**, la reducción del grupo NO_2 a amino seguida de la reducción de la enamida a enamina y un tratamiento ácido final conduce a la formación del aminal, que completa el esqueleto de isoschizozigano **166**.¹²²

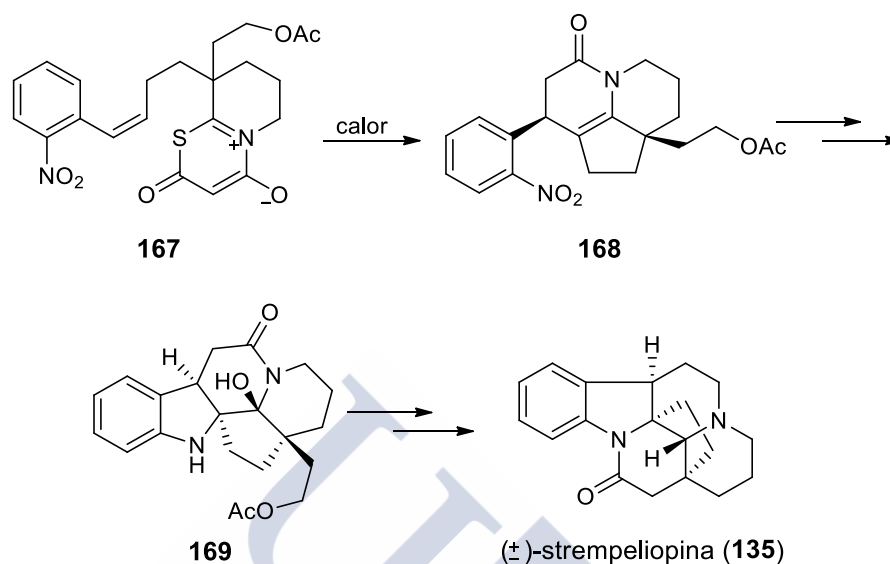


Esquema 96. Síntesis de Padwa del esqueleto isoschizozigano.

Por otro lado, a partir de la ciclopentaquinolicina análoga **168**, por reducción del grupo NO_2 y tratamiento con NBS se obtuvo el sistema de indolina (**169**) tras hidrólisis

¹²² La ciclación de **164** en medio ácido condujo a una mezcla de diastereoisómeros **165** y **166** en relación 3:2; por tratamiento con ácido acético, de cualquiera de ellos, se obtuvo una mezcla 1:6 enriquecida en el diastereoisómero **166** con el esqueleto de isoschizozigano.

del intermedio aciliminio; y finalmente, por tratamiento con cianoborohidruro sódico seguido de reducción de la lactama y cierre del anillo C se obtuvo strempeliopina (**135**).



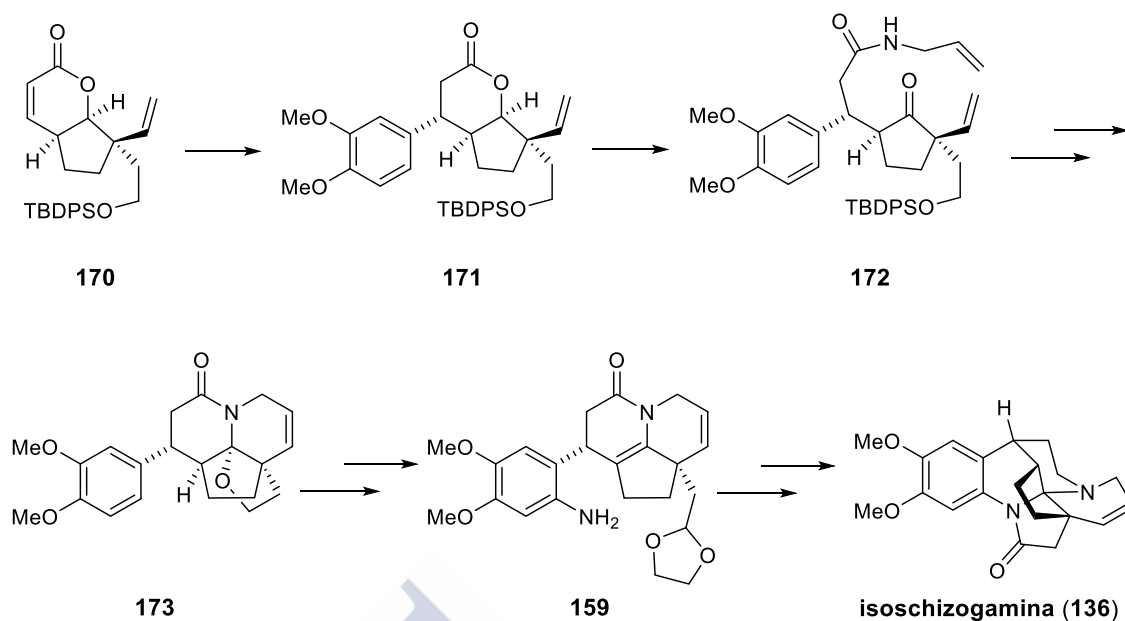
Esquema 97

1.2.3.3 Síntesis total de (-)-isoschizogamina de Fukuyama

Recientemente Fukuyama ha publicado la síntesis total de (-)-isoschizogamina (**136**) a través de la construcción del sistema de ciclopentaquinolicina.¹²³ De hecho, consiguió la síntesis enantioselectiva de un intermedio de la síntesis racémica publicada anteriormente por Heathcock.¹¹⁹

Uno de los pasos clave en su trabajo es la preparación de la lactona bicíclica **170**, germen del sistema de ciclopentaquinolicina, por medio de una metátesis tándem. A continuación, tras la adición 1,4 de un ácido aril-borónico, llevó a cabo la apertura de la lactona con alilamina, la formación de la lactama y una reacción RCM que condujo al sistema de ciclopentaquinolicina (**173**).

¹²³ Miura, Y.; Hayashi, N.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11995.

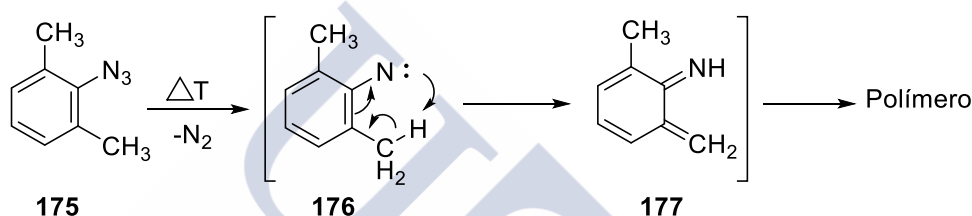
*Esquema 98*

La posterior manipulación de **173** supone la introducción del grupo amino aromático y la formación del grupo dioxolano obteniéndose así **159**, que había sido sintetizada por Heathcock en forma racémica;¹¹⁹ su transformación en (-)-isoschizogamina (**136**) se llevó a cabo según el esquema de éste último.

1.3 Generación y utilidad sintética de aza-*o*-xililenos

Los aza-*orto*-xililenos son especies muy reactivas, que se generan como intermedios de reacción, y que encuentran gran aplicación en la construcción de sistemas heterocíclicos.¹²⁴

La estructura de un aza-*o*-xilileno (**177**) fue propuesta por primera vez por Smolinsky¹²⁵ para el intermedio generado tras una migración 1,4 de hidrógeno en el nitreno **176**.

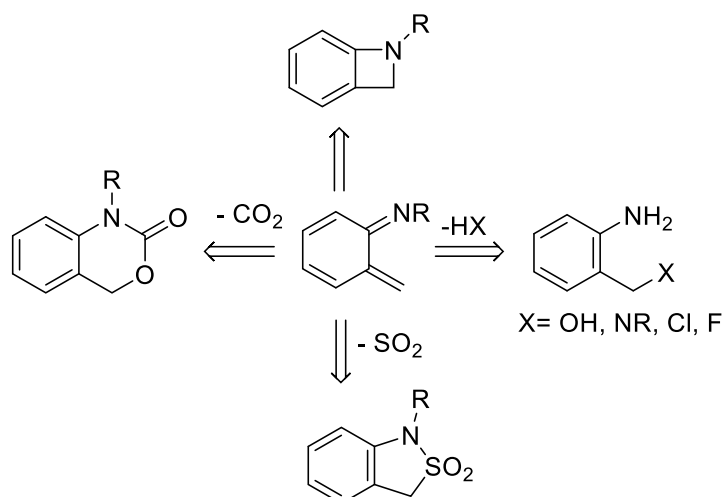


Esquema 99

Estos intermedios pueden ser generados mediante apertura electrocíclica de benzoazetinas, extrusión de SO₂ en benzosultamas, cicloreversión con pérdida de CO₂ en benzoxazin-2-onas y por reacciones de eliminación 1,4 de H₂O (en 2-aminobenzil alcoholes), de aminas (en 2-aminobenzilaminas), de HCl (a partir de 2-clorometilanilinas) y de HF (a partir de perfluoroalquilanilinas):

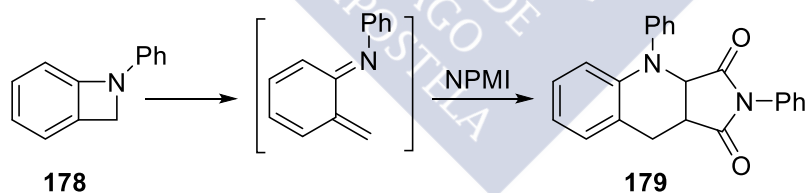
¹²⁴ Wojciechowski, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 19, 3587.

¹²⁵ Smolinsky, G. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 4108.

**Esquema 100**

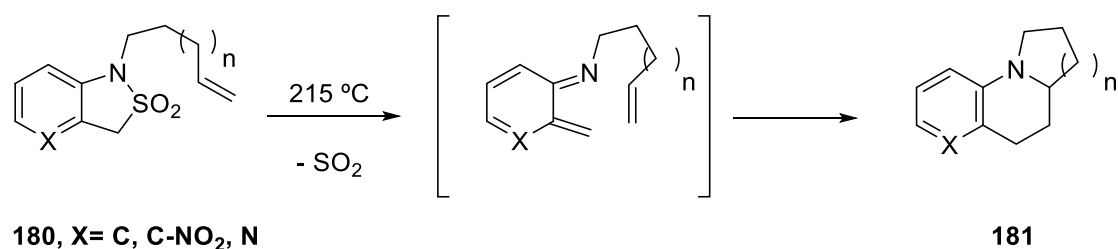
Desde el punto de vista sintético, su principal utilidad tiene que ver con la facilidad con la que participan en cicloadiciones [4+2], generando sistemas heterocíclicos. En ocasiones también sufren transposiciones [1,5] de H para dar lugar a 2-vinilanilinas, y ataque de nucleófilos, obteniéndose derivados 2-aminobencílicos.

Burgess y colaboradores¹²⁶ fueron los primeros en demostrar la formación de aza- σ -xilileno por apertura electrocíclica de benzoazetinas al obtener el producto de cicloadición con *N*-fenilmaleimida a partir de la benzoazetina **178**:

**Esquema 101**

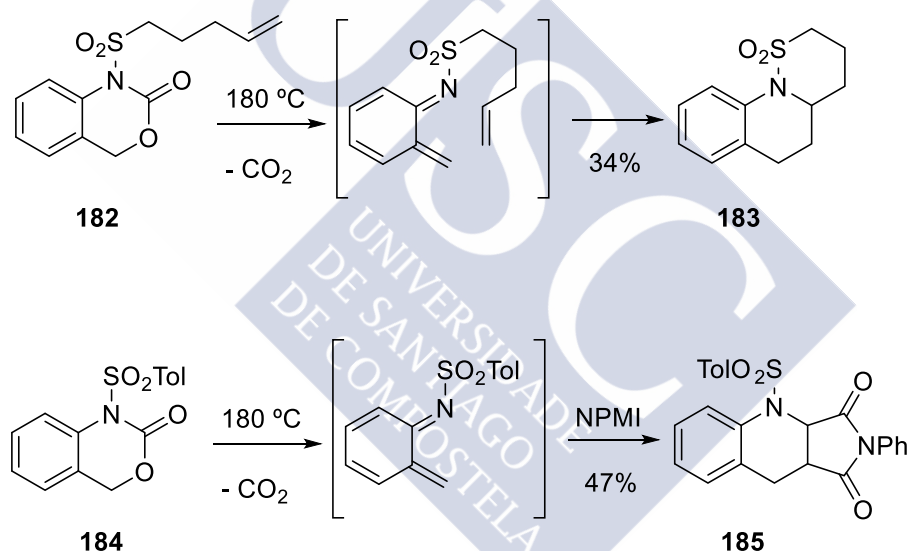
En la bibliografía aparecen también numerosos ejemplos de la utilización de benzosultamas y piridosultamas que, por extrusión térmica de SO₂, dan lugar a aza- σ -xililenos, los cuales son atrapados en reacciones de cicloadición.¹²⁷

¹²⁶ McCullagh, L.; Burgess, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1580.



Esquema 102

La generación de aza-*o*-xililenos a partir de benzoxazinonas por extrusión de CO₂ requiere normalmente de temperaturas cercanas a 200°C. Bajo estas condiciones pueden ser atrapados, por ejemplo, por medio de una reacción de cicloadición tanto en procesos intra como intermoleculares:¹²⁸



Esquema 103

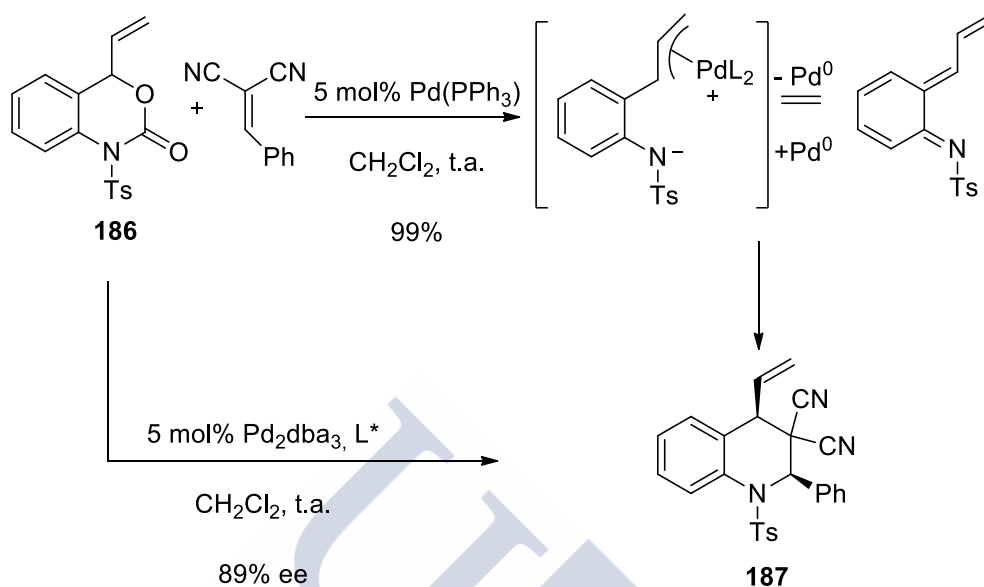
Sin embargo, recientemente Tunge ha publicado el uso de vinil benzoxazinonas como precursores de aza-*o*-xililenos.¹²⁹ Con catálisis de Pd, estos compuestos sufren la reacción de descarboxilación a 25 °C generando un intermedio

¹²⁷ a) Wojciechowski, K. *Tetrahedron* **1993**, 49, 7277. b) Wojciechowski, K.; Kosinski, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4667.

¹²⁸ Consonni, R.; DallaCroce, P.; Ferraccioli, R.; LaRosa, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 1809.

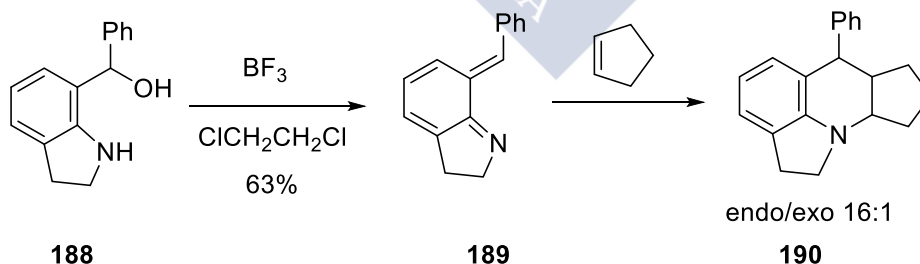
¹²⁹ Wang, C.; Pahadi, N.; Tunge, J. A. *Tetrahedron* **2009**, 65, 5102.

polarizado por la coordinación con el Pd. Además de unas condiciones de reacción mucho más suaves, el uso de ligandos quirales ha permitido llevar a cabo la cicloadición asimétrica de estos intermedios:¹³⁰



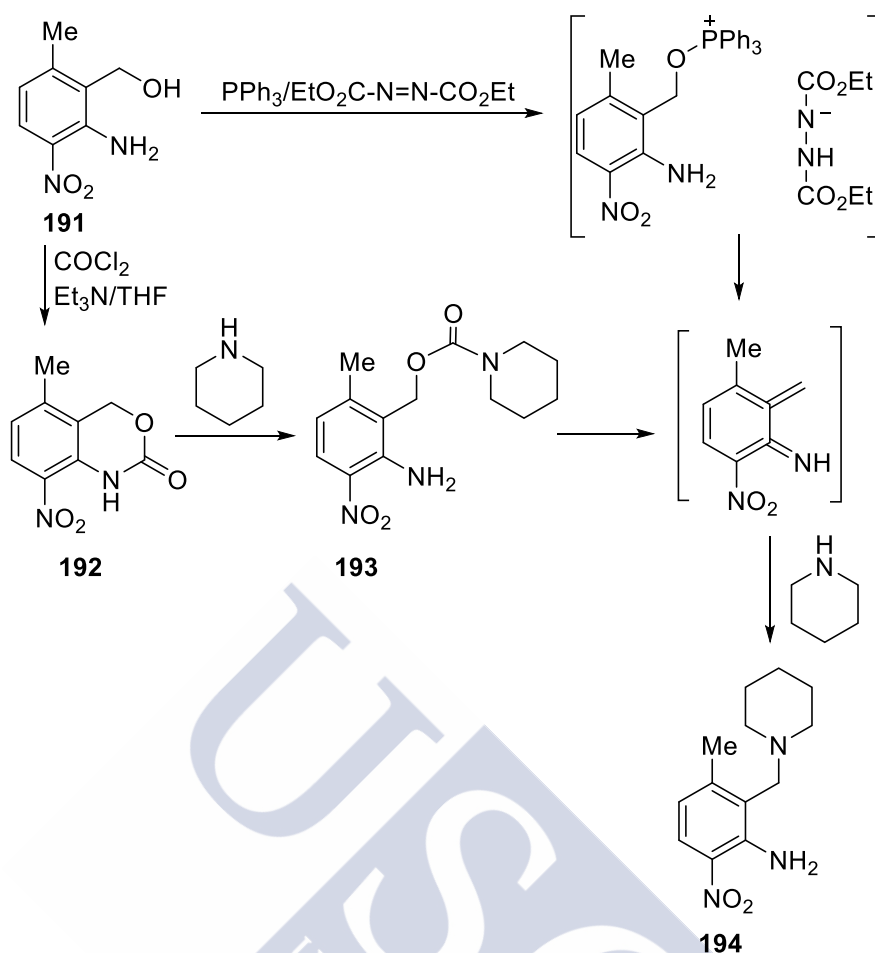
Esquema 104

Los aza-*o*-xililenos también pueden ser generados por reacciones de eliminación 1,4 de agua, aminas, HCl y HF. La eliminación de agua en 2-alkil y 2-aryl aminobencilalcoholes transcurre normalmente a 150-200 °C, pero con un ácido Lewis como catalizador o bajo las condiciones de Mitsunobu el proceso tiene lugar a temperatura ambiente:



Esquema 105

¹³⁰ Wang, C.; Tunge, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8118.

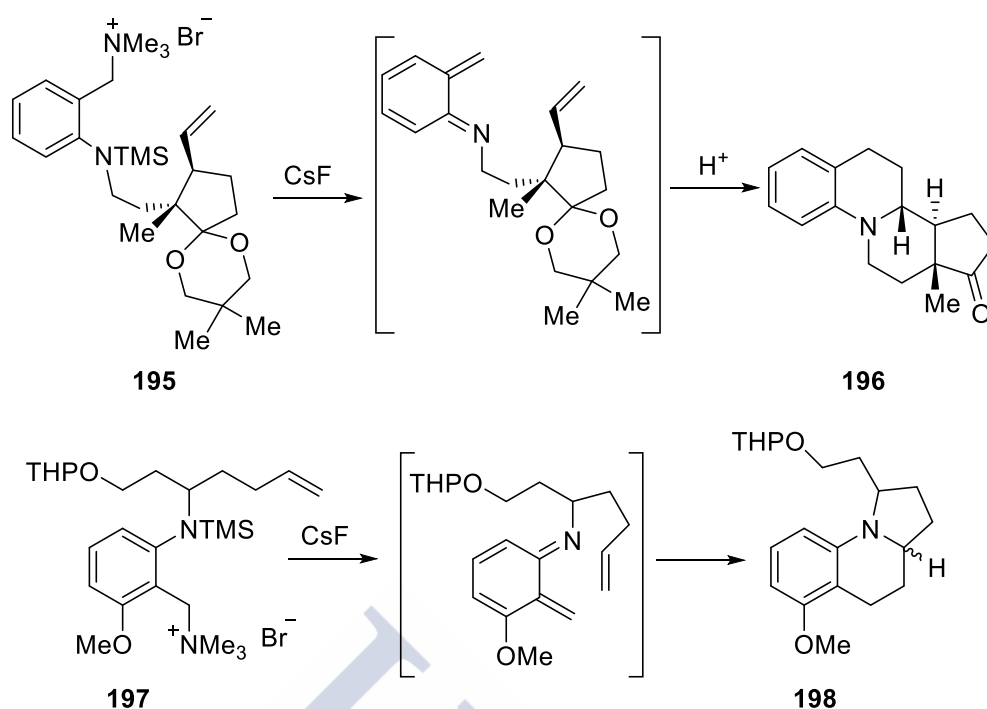


Esquema 106

Las 2-aminobencilaminas se comportan de manera similar a los aminobencilalcoholes. Saegusa e Ito han publicado un método para la generación en condiciones suaves de aza-*o*-xililenos por eliminación de trimetilamina inducida por F^- .¹³¹ Esta estrategia, con atrapado intramolecular del aza-*o*-xilileno, ha sido usada para la obtención del compuesto **198**, intermedio clave en la síntesis de gephyrotoxin.¹³²

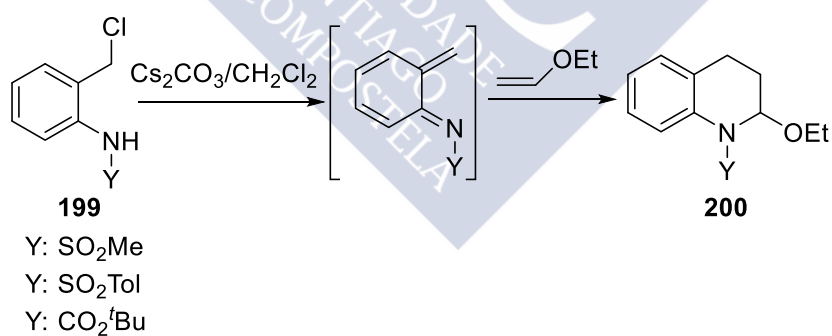
¹³¹ Ito, Y.; Nakajo, E.; Nakatsuka, M.; Saegusa, T. *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 1073.

¹³² Ito, Y.; Nakajo, E.; Nakatsuka, M.; Saegusa, T. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2881.



Esquema 107

Pero quizás el método más simple para la generación de aza-*o*-xililenos es el desarrollado por Steinhagen y Corey.¹³³ Estos autores llevan a cabo la eliminación 1,4 de HCl inducida por base en *o*-clorometilanilinas:

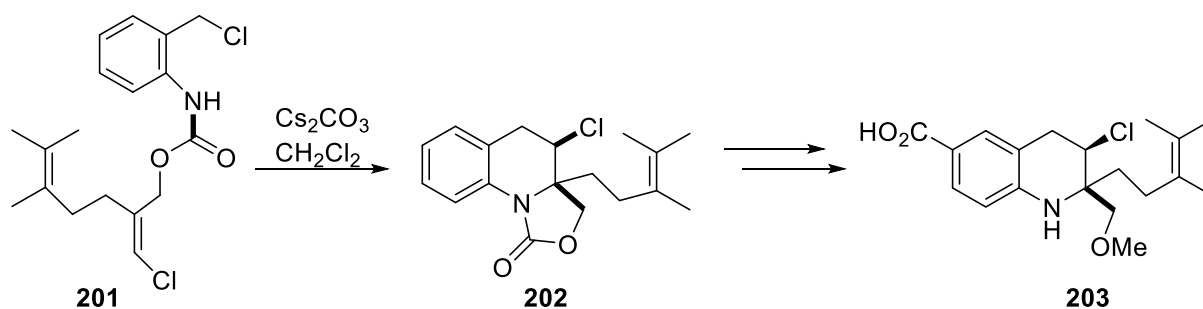


Esquema 108

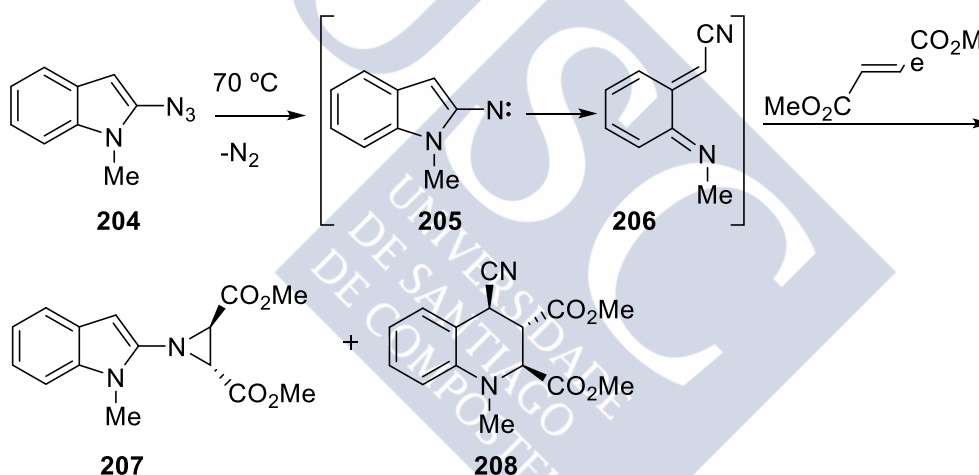
Este método ha sido aplicado recientemente por Bräse y colaboradores¹³⁴ en la síntesis formal de virantmycin (**203**):

¹³³ Steinhagen, H; Corey, E. *J. Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1928.

¹³⁴ Keck, D.; Vanderheiden, S.; Bräse, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4916.

**Esquema 109**

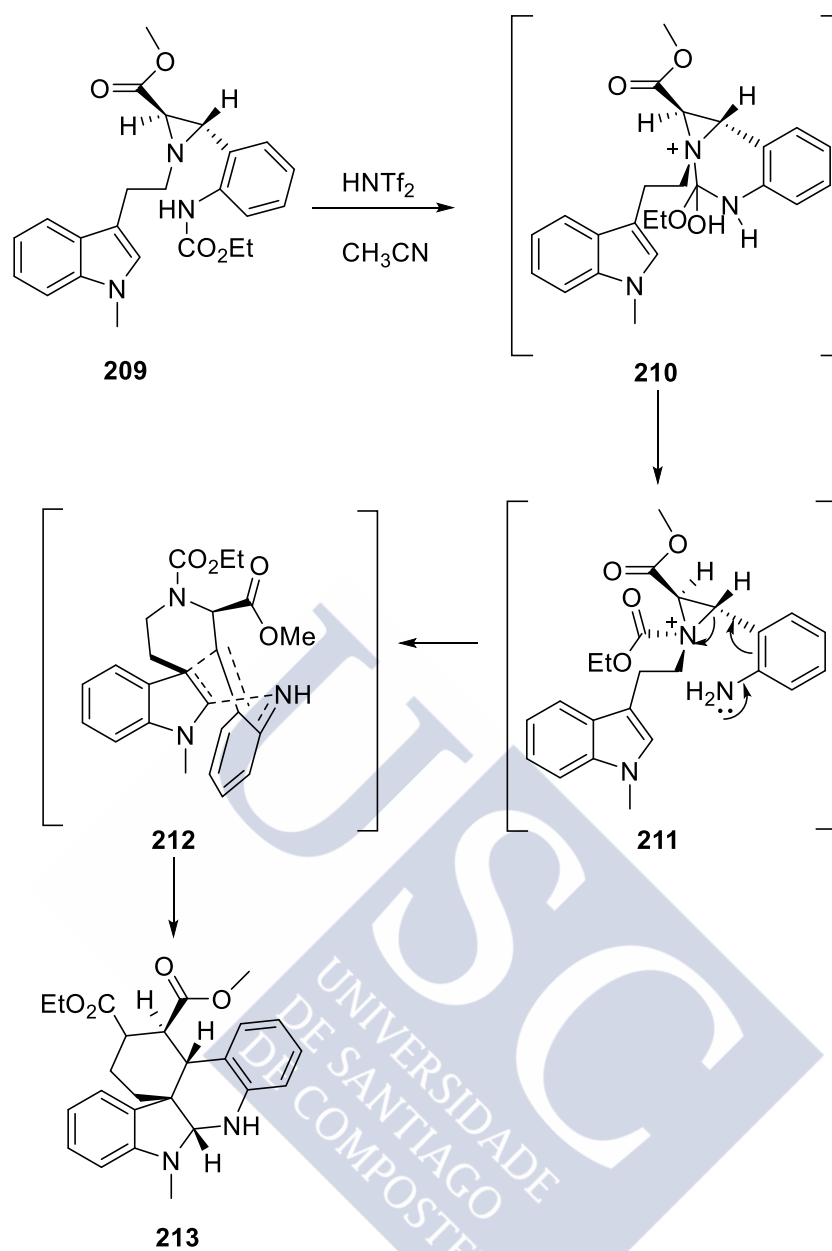
Finalmente, han sido publicados algunos ejemplos de generación de aza- α -xililenos por apertura de sistemas heterocíclicos diferentes de los ya mencionados. Por ejemplo, el nitreno **205**, obtenido a partir de la azida **204**, experimenta una apertura del sistema indólico que da lugar al intermedio cianoxilileno **206**:¹³⁵

**Esquema 110**

Y más recientemente, Funk y Crawley han utilizado la apertura con catálisis ácida de aziridinas en 2-aminofenilaziridinas para la obtención de un precursor hexacíclico de communesin B.¹³⁶

¹³⁵ Foresti, E.; Spagnolo, P.; Zanirato, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 1354

¹³⁶ Crawley, S.; Funk, R. *Org. Letters* **2006**, 8, 3995.



Esquema 111

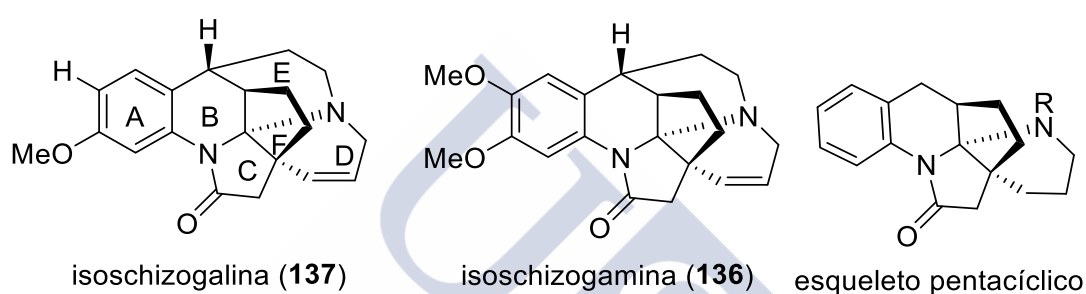


OBJETIVOS



2 Objetivos

Sin duda, la estructura de los alcaloides del grupo de isoschizoziganos es especialmente atractiva: un sistema hexacíclico que incorpora las unidades de tetrahydroquinolina, ciclopentaquinolicina y pirrolidinona; además, los dos N forman un amina adyacente a un carbono cuaternario. Ha sido su estructura, junto a su actividad biológica lo que nos impulsó a plantear su síntesis.



Esquema 112

Como objetivo nos hemos planteado el reto de sintetizar el sistema pentacíclico que incluye los anillos ABCDF, y que nos permitiría el acceso al esqueleto de isoschizogalina tras la formación del último anillo nitrogenado E. En el proceso sintético ideado, el paso clave sería la construcción del anillo de quinolina B, por medio de una reacción de Diels-Alder intramolecular de un aza-*o*-xilileno.



The image features a large, light blue watermark of the USC logo, which includes the letters 'USC' in a stylized font and the text 'UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA' below it, all rotated diagonally.

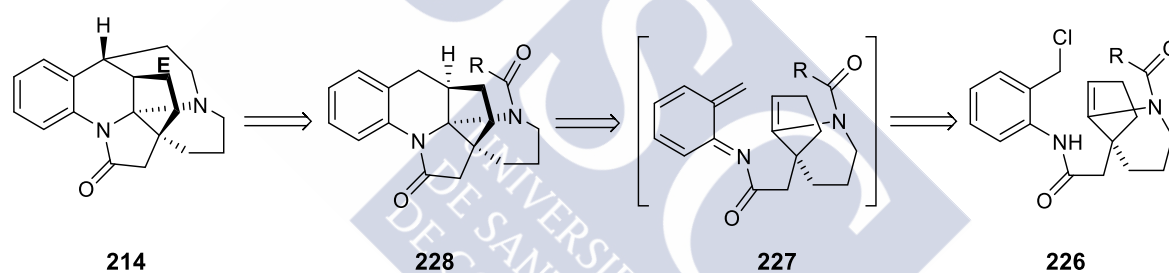
RESULTADOS Y DISCUSIÓN



3 Resultados y discusión

3.1 Análisis retrosintético del compuesto 214

Como hemos mencionado, planteamos como paso clave de la síntesis del esqueleto hexacíclico de la isoschizogalina, la formación del anillo de quinolina por medio de una ciclación intramolecular [4+2] de un aza-*o*-xilileno (**227**).¹²⁴ Este intermedio podría ser generado mediante una eliminación (1,4) sobre el cloruro **226**.¹³³ Así se obtendría un derivado pentacíclico avanzado (**228**) sobre el que se construiría finalmente el anillo E, para generar el esqueleto hexacíclico isoschizogalano **214**.

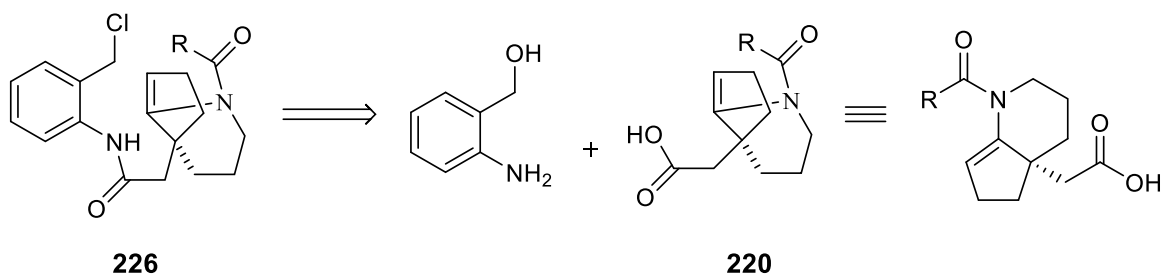


Esquema 113

La obtención del precursor de la ciclación **226** requeriría el acoplamiento del (2-aminofenil)metanol y el ácido **220**, y la sustitución del grupo hidroxilo por un halógeno.

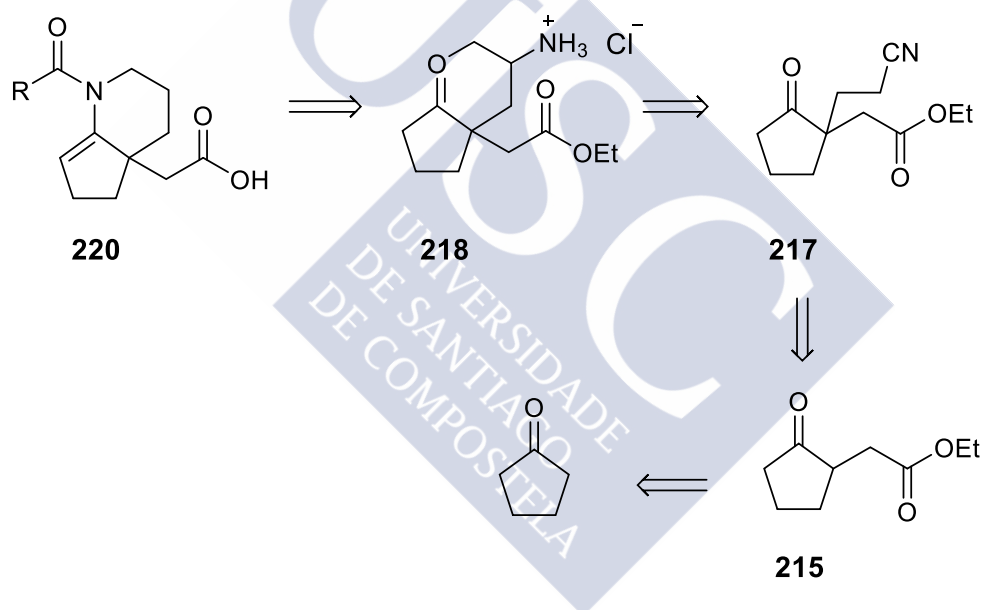
¹²⁵ Smolinsky, G. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4108.

¹³⁴ Keck, D.; Vanderheiden, S.; Bräse, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4916.



Esquema 114

A su vez la enamida bicíclica **220** se derivaría de la ciclopentanona disustituída **217**, y ésta se obtendría a partir del 2-oxociclopentilacetato de etilo (**215**):



Esquema 115

El cetoéster **215** aunque se encuentra comercialmente disponible, es muy caro; por ello se sintetizaría por alquilación de ciclopentanona.¹³⁷ En sentido sintético, la transformación de **215** en **217** supone una reacción de cianoetilación, que tendría lugar por alquilación del enolato correspondiente con acrilonitrilo. Alternativamente, el

¹³⁷ Molander, G.; Harris, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3705.

resto cianoetilo podría introducirse por alquilación regioselectiva de una imina derivada de **215**; el uso en este paso de una amina quiral permitiría además la alquilación tanto regio como enantioselectiva de la ciclopentanona,¹³⁸ abriendo así la posibilidad de una síntesis de **217** en su forma enantioméricamente pura.

3.1.1 Preparación del ácido 2-(1-pivaloil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-4a-il) acético (220)

El primer paso en la ruta a **220** es la obtención del 2-oxociclopentilacetato de etilo; para ello, la ciclopentanona se hizo reaccionar con LDA a -78 °C y una vez formado el anión se le adicionó bromoacetato de etilo en HMPA y se dejó reaccionar a temperatura ambiente.¹³⁷ Por destilación del crudo de reacción en el horno de bolas se obtuvo el producto deseado (**215**) en un rendimiento del 83%.

El espectro de ¹³C-RMN confirma la presencia de nueve carbonos, entre los que cabe destacar el carbonilo del éster a 171.8 y el de la cetona a 218.9 ppm. Además, es significativa la presencia del metilo del éster a 13.9 ppm y de cinco metilenos.

En cuanto a la alquilación del enolato de **215**, en trabajos previos^{139,140,141,142} se había estudiado la formación regioselectiva del enolato de 2-metilciclopentanona. Se observó que usando como bases trifenilmetil potasio, KH o NaH, a temperatura

¹³⁸ Costa, P.; Castro, R.; Farias, F.; Antunes, O.; Bergter, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1499. También se ha descrito la alquilación enantioselectiva de enolatos derivados de 2- alquilociclopentanona para dar lugar a centros cuaternarios carbonados: Doyle, A.; Jacobsen, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 62.

¹³⁹ House, H.; Kramar, V. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3362.

¹⁴⁰ Stork, G.; Hudriik, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4462.

¹⁴¹ House, H.; Czuba, L.; Gall, M.; Olmstead, H. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2324.

¹⁴² Negishi, E.; Chatterjee, S. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1341.

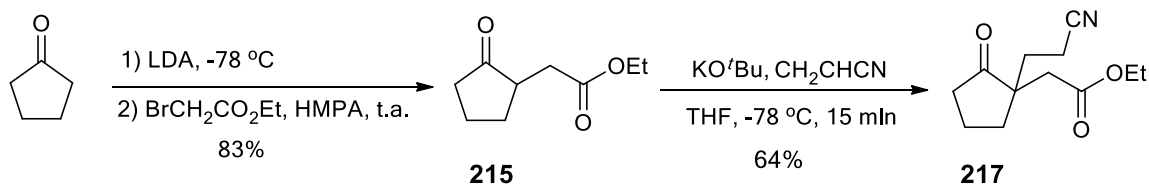
ambiente, se obtenía mayoritariamente el producto derivado del enolato termodinámico; la proporción varía desde un 90:10, para el atrapado con Et₃B a un 70:30 para el atrapado con CITMS o Ac₂O. Por el contrario, con una base voluminosa como bis(trimetilsilil)amiduro de potasio, a -78 °C, se obtenía el derivado del enolato cinético tras atrapado con Et₃B. Con posterioridad, Heathcock¹¹⁹ ha descrito la alquilación de una ciclopentanona sustituida en la posición 2 vía adición lenta de KHMDS a temperatura ambiente, seguido del electrófilo, obteniendo el producto derivado del enolato termodinámico. El mismo autor ha descrito la alquilación de 2-etilciclopentanona con acrilonitrilo utilizando etóxido sódico como base a t.a., obteniendo de nuevo el producto cianoacetilado termodinámico en un 29%; en esta reacción obtiene además un 10% de producto de dialquilación, y se recupera un 48% de sustancia de partida.¹⁴³

En nuestro caso, por reacción de **215** a -78 °C con *tert*-butóxido potásico y acrilonitrilo tiene lugar la reacción de Michael del enolato termodinámico con acrilonitrilo, obteniéndose el compuesto **217** en un 64% de rendimiento. La obtención del producto derivado del enolato termodinámico con una base voluminosa a baja temperatura, podría explicarse por rápida equilibración del enolato cinético; dicha equilibración estaría favorecida por la mayor acidez del *tert*-butanol. Por otro lado, la dificultad para separar la sustancia de partida de la mezcla de reacción nos llevó a usar tanto exceso de base como exceso de acrilonitrilo; y para evitar problemas de polialquilación debidos a exceso de base y alquilante, la reacción se detuvo tras 15 min a baja temperatura por adición de una disolución de acético en THF.

En el espectro de ¹H-RMN del producto se observa, con respecto a la sustancia de partida, la aparición de dos tripletes a 1.83 y 2.37 ppm, ambos con constantes de acoplamiento de 7.9 Hz, correspondientes a los metilenos en beta y alfa al grupo ciano respectivamente.

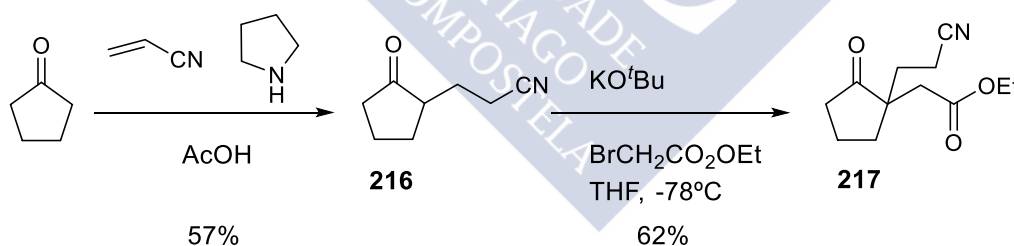
¹⁴³ Dickman, D.; Heathcock, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1528.

El espectro de ^{13}C -RMN confirma la presencia de doce carbonos entre los que cabe destacar el carbono correspondiente al grupo ciano a 119.3 ppm y la desaparición del grupo CH en beta al éster.



Esquema 116

Por otro lado, decidimos probar a invertir el orden de la secuencia de ambas reacciones conducentes a **217**. Llevamos a cabo la alquilación de ciclopentanona con acilonitrilo vía enamina con una cantidad catalítica de pirrolidina, obteniendo el cetónitrilo **216** en un 57% de rendimiento. En el espectro de ^1H -RMN del producto aparecen cuatro multipletes con desplazamientos a 1.45-1.95, 1.96-2.41, 2.43-2.60 y 2.68-2.81 ppm que integran por los once protones que presenta la ciclopentanona sustituida **216**.

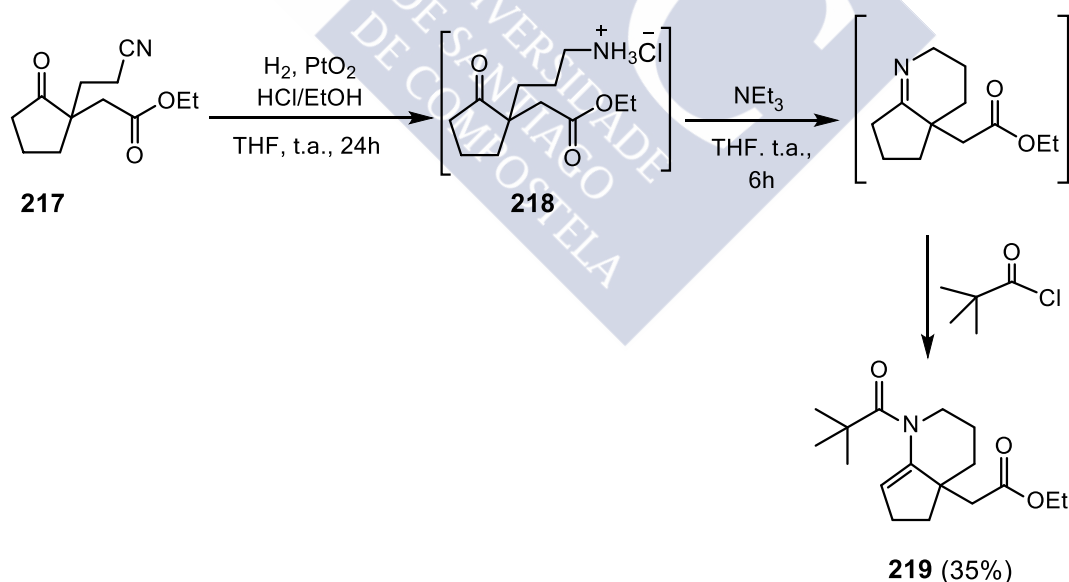


Esquema 117

A continuación, por tratamiento de **216** con terc-butóxido potásico a $-78\text{ } ^\circ\text{C}$ y adición de bromoacetato de etilo se obtuvo el producto dialquilado **217** en un 62%. Siguiendo este procedimiento, pudimos llevar a cabo la reacción de alquilación con bromoacetato en una escala de 3 g; no obstante, encontramos problemas en la

purificación de **216**, generalmente impurificado con ciclopentanona, por lo que globalmente nos ha parecido más adecuado el primer método.

El siguiente paso suponía la hidrogenación quimioselectiva del grupo ciano para dar la aminocetona **218**. El tratamiento básico de ésta en presencia de un acilante debe conducir a la enamida bicíclica **219** (esquema 118). De entre los métodos descritos en bibliografía para la reducción selectiva de grupos ciano,¹⁴⁴ en nuestro grupo de investigación se encontró que el uso de Co Raney permitía obtener el producto de reducción limpiamente;^{145,146} sin embargo, por problemas de disponibilidad comercial del Co Raney, nos vimos obligados a buscar un sustituto. Afortunadamente, se obtuvo el producto de reducción con H₂ (1 atm) en presencia del catalizador de Adams en HCl/EtOH. La clave del éxito radica en llevar a cabo la reducción en presencia de exceso de HCl que atrapa el producto de reducción en forma del hidrocloruro (**218**). Su posterior tratamiento en medio básico con cloruro de pivalóilo proporcionó la enamida deseada **219**, la cual pudo aislarse por cromatografía en columna. El rendimiento conjunto de la reducción y formación de la enamida fue del 35%.



Esquema 118

¹⁴⁴ Rylander, P. *Best Synthetic Methods: Hydrogenation Methods*, Ed. Academic Press, **1985**.

¹⁴⁵ Secrist, J.; Logue M. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 335.

¹⁴⁶ Iago Rodríguez-do Forno, Trabajo de Investigación Tutelado, Santiago de Compostela, **2007**.

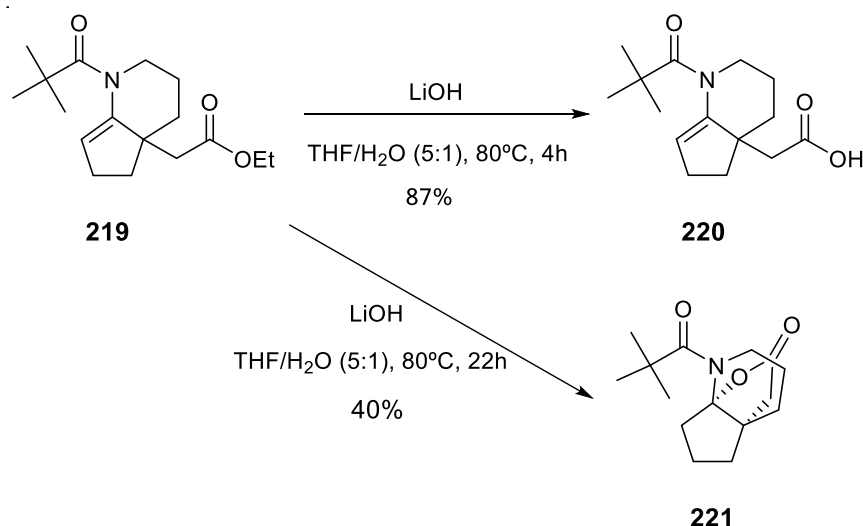
En el espectro de ^1H -RMN del compuesto **219** destaca la presencia de un singulete a 1.23 ppm que integra por nueve hidrógenos correspondiente a los tres metilos del pivaloilo y un triplete a 5.37 ppm que se corresponde con el protón del doble enlace.

En el espectro de ^{13}C -RMN se observan diecisiete carbonos de los cuales cabe destacar la presencia de los tres metilos del pivaloilo a 29.8 ppm, el CH olefínico a 120.1 ppm, y los carbonilos del éster y la amida a 172.3 ppm y 180.1 ppm, respectivamente.

Intentamos a continuación la hidrólisis del éster, para lo que probamos con K_2CO_3 en etanol, pero sin resultado; sin embargo, el tratamiento de **219** con hidróxido de litio en THF/ H_2O (5:1) a reflujo dio lugar al ácido **220** con un rendimiento del 87%. La elaboración resultó ser un factor importante, ya que al acidificar el crudo de reacción con HCl al 10% se obtuvo como producto mayoritario el ácido **220**, mientras que con HCl concentrado (pH = 1) se obtuvo el producto tricíclico **221**, que pudo ser aislado para su identificación en un 40% (esquema 119).

La principal diferencia en el espectro de ^1H -RMN del compuesto **220** es la desaparición de las señales del resto etilo y una variación muy pequeña en el desplazamiento del protón olefínico, ahora a 5.59 ppm.

Por otro lado, en el espectro de ^1H -RMN del compuesto **221** ha desaparecido la señal debida al protón olefínico, mientras que en ^{13}C -RMN se observa la presencia de siete grupos metileno.



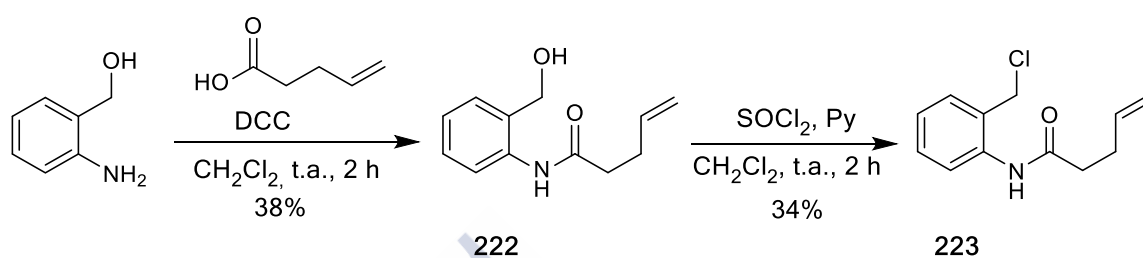
Esquema 119

3.1.2 Preparación de 3,3a,4,5-tetrahidropirrolo[1,2-a]quinolin-1(2*H*)ona (**224**): Ciclación de *N*-(2-(clorometil)fenil)-4-pentenamida (**223**)

Antes de probar la reacción de ciclación [4+2] propuesta decidimos preparar un sustrato modelo sobre el que ensayar diferentes condiciones de reacción. Para ello escogimos la amida **223**, que se preparó en dos pasos a partir de (2-aminofenil)metanol: en primer lugar, acoplamiento con el ácido 4-pentenoico utilizando DCC como activante, lo que dio lugar a la amida **222** en un 38% de rendimiento (esquema 120), y a continuación transformación del alcohol en cloruro por reacción con SOCl_2 en CH_2Cl_2 y piridina. Al crudo se le hizo una elaboración acuosa y a continuación se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice a la que se añadió un 10% de Et_3N al eluyente, obteniéndose el compuesto clorado **223** en un 34%.

En el espectro de ^1H -RMN de la amida **222** destacan los protones vinílicos a 4.93, 4.99 y 5.7 ppm, así como la presencia del grupo metileno bencílico a 4.47 ppm.

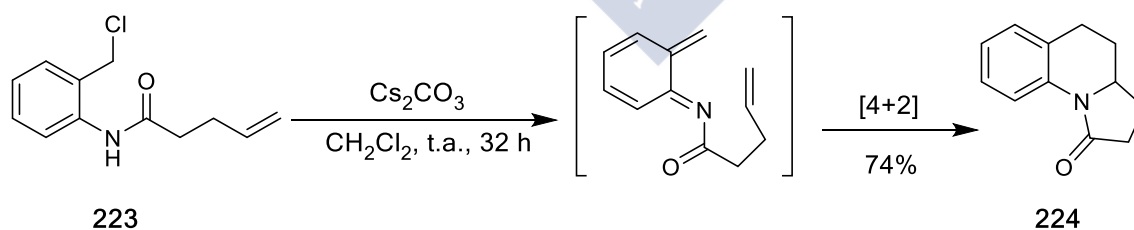
En cuanto al cloruro **223**, en GC-MS se identificó por el pico con tiempo de retención 8.75 min (frente a 10.45 min de **222**) y masa 188 (M^+-35). Además en ^1H -RMN se destaca de nuevo la presencia de los protones vinílicos a 5.05-5.15 y 5.75-5.95 ppm, así como también la presencia de la señal a 4.55 ppm del metileno en alfa al cloruro.



Esquema 120

La reacción de ciclación había sido descrita con anterioridad sobre clorometilfenil carbamatos por tratamiento con base;¹³³ en estas condiciones se produce una eliminación 1,4 que genera un aza-*o*-xilileno, el cual es atrapado intramolecularmente en una reacción [4+2].

En nuestro caso, por tratamiento de la cloroamida **223** con Cs_2CO_3 se obtuvo el producto de ciclación deseado **224** en un 74% de rendimiento.



Esquema 121

En el espectro de ^1H -RMN de **224** cabe resaltar como señal más importante la correspondiente al único grupo CH alifático presente en la molécula que aparece como un multiplete a 3.91 ppm.

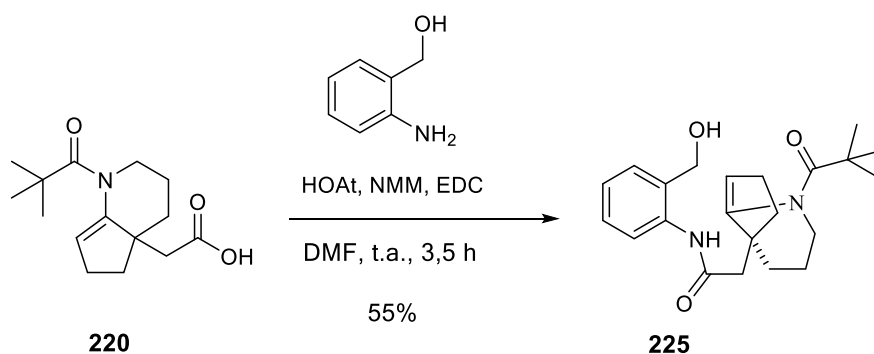
En el espectro de ^{13}C -RMN se aprecian doce carbonos de los cuales cabe destacar la presencia de cuatro metilenos a 25.5, 27.7, 29.4 y 32.2 ppm, el grupo CH en alfa al nitrógeno a 58.1 ppm y el carbonilo a 173.5 ppm.

3.1.3 Preparación de la *N*-(2-(clorometil)fenil)-2-(2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1-(pivaloil)-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-4a-il)acetamida (**225**). Ensayos de ciclación

Una vez puestas a punto las condiciones de reacción para el proceso de ciclación, hemos intentado aplicarlas al compuesto **225**, en el que el dienófilo es ahora la unidad bicíclica de ciclopenta[*b*]piridina presente en los alcaloides isoschizoziganos.

Para tal fin, en primer lugar fue necesario preparar la amida por acoplamiento del ácido **220** con (2-aminofenil)metanol. Como en el caso de la amida modelo **222**, probamos la reacción utilizando DCC como activante, pero no conseguimos aislar el producto de acoplamiento; la razón puede tener que ver con el impedimento estérico en **220**. En la bibliografía está descrito el uso de otros activantes para sustratos voluminosos;¹⁴⁷ en estos casos se ha observado que las combinaciones EDC-HOAt o EDC-HOBt dan mejores resultados que las clásicas DCC-DMAP. En nuestro caso se ensayó la reacción del ácido **220** con (2-aminofenil)metanol en CH_2Cl_2 en presencia de EDC-HOAt y NMM en cantidades estequiométricas; en estas condiciones se obtuvo el producto de acoplamiento en un 55% de rendimiento tras purificación por cromatografía.

¹⁴⁷ Carpino, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4397.

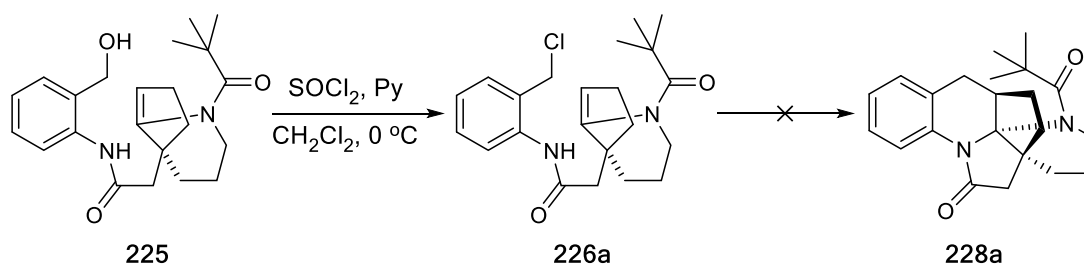
**Esquema 122**

En el espectro de ^1H -RMN cabe destacar el protón olefínico a 5.67 ppm, el protón de la amida que aparece en forma de singulete ancho a 9.57 ppm, así como también la presencia de cuatro protones arílicos con desplazamientos entre 7 y 8 ppm.

En el espectro de ^{13}C -RMN se observan veintidós carbonos entre los cuales aparece la señal a 61.9 ppm correspondiente al metileno bencílico, además del carbonilo de la amida a 170.7 ppm.

Con el compuesto **225** ya en nuestras manos probamos la secuencia que habíamos ensayado sobre la amida modelo **222**, es decir, formación del cloruro y generación del aza-*o*-xilileno mediante eliminación-1,4 por una base. El compuesto **225** se hizo reaccionar con SOCl_2 y piridina en CH_2Cl_2 a t.a. y, tras la elaboración acuosa, el crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice a la que se añadió un 10% de Et_3N .¹⁴⁸ El producto obtenido se disolvió en CH_2Cl_2 en un tubo sellado y se añadió Cs_2CO_3 , manteniéndose a t.a. durante 22 h y procediendo a continuación a elevar la temperatura a 60 °C y 80 °C durante 20 h más. Como resultado se observó una mezcla compleja, que tras la elaboración y purificación cromatográfica se sometió a un análisis por GC-MS que no permitió identificar ningún componente que pudiese corresponderse con el producto de ciclación buscado.

¹⁴⁸ No hemos sido capaces de caracterizar completamente el cloruro **226a** obtenido debido a su extremada inestabilidad.



Esquema 123

También se realizó una prueba idéntica a la anterior en la que se cambió DCM por DCE para poder elevar más la temperatura, en concreto hasta 150 °C. Pero igual que en la anterior, se obtuvo una mezcla compleja.

Además se realizaron dos pruebas más con NaI y Cs₂CO₃ tanto en DMSO como en DCE. En la primera, el producto obtenido tras el tratamiento del amido alcohol **225** con cloruro de tionilo, se mantuvo a t.a. durante 22 h y en la segunda, la mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado a 120 °C durante 24 h. En ambos casos se obtuvieron mezclas complejas de productos que analizadas por GC-MS no mostraron ninguna evidencia de la presencia del producto de ciclación **228a**.

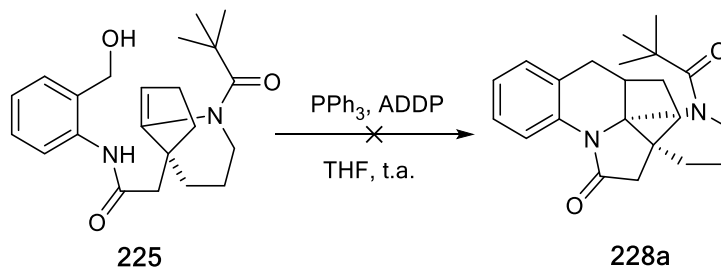
Por último, se realizó una prueba con Cs₂CO₃ y Bu₄NI en DCE en tubo sellado a 150 °C durante 21 h observando una mezcla compleja, de la que no se pudo aislar ningún producto.

Debido a la falta de resultados en la ciclación a partir del cloruro, hemos pensado en intentar la activación del grupo hidroxilo en las condiciones de Mitsunobu (DEAD, PPh₃)¹⁴⁹ para provocar la ciclación. Debido a la poca acidez de la amida para las condiciones de la reacción de Mitsunobu, hemos pensado en sustituir el DEAD por un derivado con grupos dadores que aumenten su basicidad; como sustitutos de DEAD para este fin han sido desarrollados ADDP (1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina) ó TMAD (N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida).¹⁵⁰

¹⁴⁹ Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1.

¹⁵⁰ Humphries, P.; Do, Q.; Wilhite, D. *Beilstein J. Org. Chem.* **2006**, 2(21).

En nuestro caso hemos probado la reacción utilizando PPh_3 en combinación con ADDP^{151} en THF a temperatura ambiente, pero como único resultado se observó la descomposición de la sustancia de partida.



Esquema 124

¹⁵¹ Tsunoda, T.; Otsuka, J.; Yamamiya, Y.; Ito, S. *Chem. Lett.* **1994**, 3, 539.





CONCLUSIONES



4 Conclusiones

1. Se ha llevado a cabo la preparación de la ciclopentanona 1,1-dialquilada (**217**) por medio de dos alquilaciones sucesivas. La generación del enolato termodinámico en la ciclopentanona monosustituida se realizó con KO^tBu en THF a baja temperatura.
2. Se ha llevado a cabo la preparación del ácido 2-(1-pivaloil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-4a-il)acético (**220**) a partir de la ciclopentanona **217**. La secuencia de reacciones supone: la reducción quimioselectiva del grupo ciano con H₂ en presencia del catalizador de Adams; generación de la enamida por tratamiento con cloruro de pivaloilo e hidrólisis del éster por tratamiento con hidróxido de litio.
3. El acoplamiento de las unidades de (2-aminofenil)metanol y 2-(1-pivaloil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-4a-il)acético (**220**) se consiguió utilizando EDC-HOAt, proporcionando el amidoalcohol **225**, precursor del azaxilileno planteado como especie reactiva en el paso clave de cicloadición intramolecular.
4. Se consiguió la ciclación intramolecular [4+2] vía aza-*o*-xilileno en un modelo, la clorometilpentenamida **223** que, mediante una eliminación 1,4 inducida por base, condujo a la amida tricíclica **224** en un 74% de rendimiento.
5. El tratamiento del alcohol **225** con cloruro de tionilo dio lugar al correspondiente cloruro **226a**, que se sometió a tratamiento básico en diferentes condiciones en busca de la eliminación 1,4 generadora del aza-*o*-xilileno. Sin embargo, en ningún caso se pudo detectar el producto de ciclación deseado.
6. Por último, se intentó también la eliminación 1,4 en el amidoalcohol **225** mediante activación del hidroxilo en las condiciones de Mitsunobu, lo que dio lugar a una mezcla compleja de productos.





PARTE EXPERIMENTAL



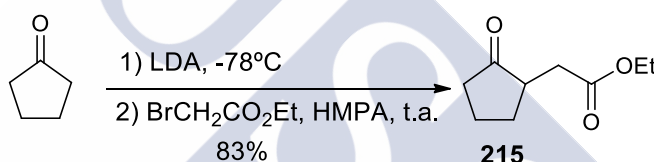
5 Parte Experimental

5.1 Procedimientos generales

Véase parte I, página 103.

5.2 Procedimientos experimentales

5.2.1 2-Oxociclopentilacetato de etilo (**215**)



Esquema 125

En un matraz de fondo redondo, purgado y flameado, enfriado en un baño a -78 °C se añadieron sucesivamente diisopropilamido de litio (26.15 ml, 52.30 mmol, 1.1 equiv) en THF (60 ml) y ciclopentanona (4.2 ml, 47.55 mmol, 1 equiv) y se dejó con agitación magnética 30 min. En otro balón se disolvió bromoacetato de etilo (5.8 ml, 52.30 mmol, 1.1 equiv) en hexametilfosforamida (5 ml) y la mezcla se añadió vía cánula al matraz de reacción, que se dejó a t.a. con agitación constante durante 16 horas.

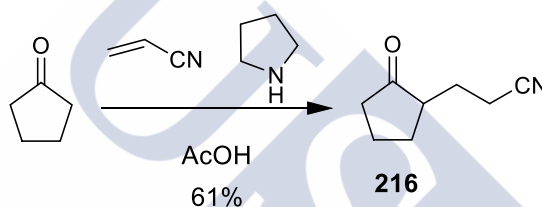
La mezcla de reacción se trató con una disolución de NH₄Cl concentrado y agua, y se extrajo con AcOEt tres veces. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró en el rotavapor. Para eliminar restos de hexametilfosforamida, se realizó una filtración a través de una placa filtrante con gel de sílice y para la purificación del crudo se realizó una destilación en un horno de bolas a una temperatura de 200 °C y una presión de 14 mmHg, obteniéndose el producto **215** (8.09 g, 83%) como un aceite.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz), δ (ppm): 1.23 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH₃), 1.61 (ddd, J = 6.8, 11.7, 23.5 Hz, 1H), 1.75-1.85 (m, 1H), 2.00-2.07 (m, 1H), 2.15-2.18 (m, 1H), 2.25-2.45 (m, 4H), 2.70 (dd, J = 15.4, 3.1 Hz, 1H), 4.15 (q, J = 7.3 Hz, 2H, OCH₂).

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.89 MHz), δ (ppm): 13.9 (CH₃), 20.4 (CH₂), 29.1 (CH₂), 33.7 (CH₂COO), 37.1 (CH₂CO), 45.4 (CH), 60.3 (OCH₂CH₃), 171.8 (COO), 218.9 (CO).

EM (IQ), m/z (%): 171 (M+H⁺, 16%), 125 (100 %).

5.2.2 3-(2-Oxociclopentil)propanonitrilo (216)



Esquema 126

En un matraz de fondo redondo, purgado y flameado, provisto de refrigerante, se adicionó ciclopentanona (5 ml, 56.46 mmol, 1 equiv), pirrolidina (0.12 ml, 1.41 mmol, 0.025 equiv), acrilonitrilo (1.86 ml, 28.23 mmol, 0.5 equiv) y ácido acético (0.006 ml, 0.11 mmol, 0.002 equiv). La mezcla se calentó a 140 °C con agitación magnética y se siguió el avance de la reacción por c.c.f. (AcOEt/Hexano 3:7, R_f: 0.28) observándose al cabo de 5 horas la desaparición del producto de partida.

Se purificó mediante destilación en un microdestilador a una presión de 2 mmHg y a 70 °C, obteniéndose el producto deseado **216** como un aceite de color amarillo claro (2.34 g, 61%).¹⁵²

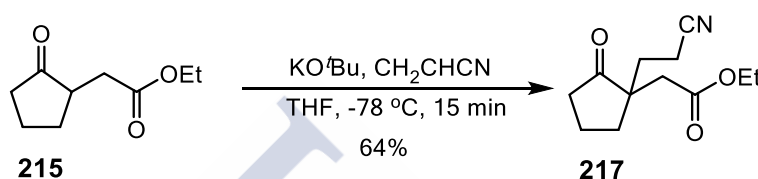
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 1.45-1.95 (m, 4H), 1.96-2.41 (m, 4H), 2.43-2.60 (m, 2H), 2.68-2.81 (m, 1H).

¹⁵² Liu, K.; Cornelius, P.; Patterson, T. *Bioor. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 266.

EM (IQ), m/z (%): 138 (M+H⁺, 100%).

5.2.3 [1-(2-Cianoetil)-2-oxociclopentil]acetato de etilo (217)

5.2.3.1 Partiendo del compuesto 215



Esquema 127

En un matraz esférico, purgado y flameado, enfriado a -78 °C se añadieron sucesivamente una disolución del cetoéster **215** (1 g, 5.87 mmol, 1 equiv) en THF (25 ml), acrilonitrilo (0.58 ml, 8.81 mmol, 1.5 equiv) y, al cabo de 5 min, *tert*-butoxido potásico (0.99 g, 8.81 mmol, 1.5 equiv). La mezcla se mantuvo con agitación magnética constante y al cabo de 15 min se observó por c.c.f de alúmina (AcOEt/Hexano 1:1, R_f: 0.55) la completa desaparición del producto de partida.

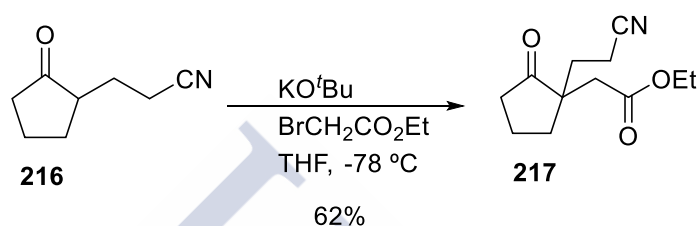
La mezcla de reacción se neutralizó a -78 °C con ácido acético en THF al 5%, se concentró en el rotavapor y a continuación se añadió agua y se extrajo tres veces con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida. La purificación se realizó por cromatografía en columna de alúmina (AcOEt/Hexano 1:1) obteniéndose **217** (844 mg, 64%) como un aceite amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz), δ (ppm): 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 1.83 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, CH₂CH₂CN), 1.86-1.92 (m, 2H, CH₂), 1.93-2.03 (m, 1H, CH₂), 2.05-2.15 (m, 1H, CH₂), 2.23-2.39 (m, 2H), 2.37 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, CH₂CN), 2.42 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, CH₂COO), 2.56 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, CH₂COO), 4.08 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, OCH₂CH₃).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 62.9 MHz), δ (ppm): 12.3 (CH_2), 14.1 (CH_3), 18.6 (CH_2), 30.5 (CH_2), 33.6 (CH_2), 37.3 (CH_2), 38.6 (CH_2), 48.4 (C), 60.9 (OCH_2CH_3), 119.3 (CN), 170.5 (COO), 219.7 (CO).

EM (IQ), m/z (%): 224 ($\text{M}+\text{H}^+$, 17%), 178 (100 %).

5.2.3.2 Partiendo del compuesto 216

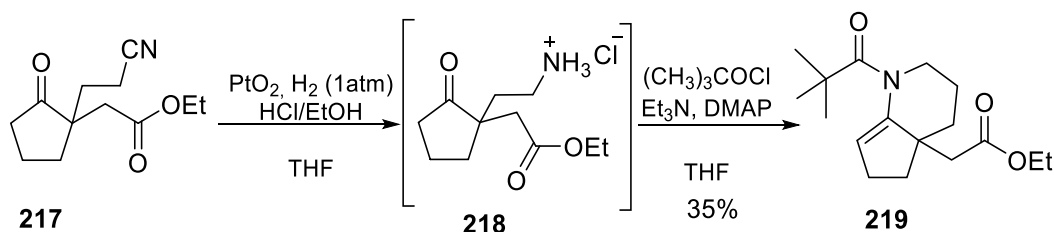


Esquema 128

En un matraz de fondo redondo, purgado y flameado, enfriado a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ se añadieron sucesivamente una disolución de la cianocetona **216** (3 g, 21.88 mmol, 1 equiv) en THF (90 ml), *tert*-butóxido potásico (9 g, 80.90 mmol, 3.7 equiv) y, al cabo de 5 min, bromoacetato de etilo (3.65 ml, 32.83 mmol, 1.5 equiv). La mezcla se mantuvo con agitación magnética constante a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y al cabo de 3 h se observó por c.c.f de alúmina (AcOEt/Hexano 3:7, R_f : 0.4) la casi completa desaparición del producto de partida.

La mezcla de reacción se neutralizó a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ con ácido acético en THF al 5%, se concentró a sequedad en el rotavapor y a continuación, se añadió agua y se extrajo tres veces con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida. La purificación se realizó por cromatografía en columna de alúmina (AcOEt/Hexano 3:7), obteniéndose **217** (3 g, 62%) como un aceite amarillo claro.

5.2.4 2-(1-Pivaloil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-ciclopenta [*b*]piridin-4a-il)acetato de etilo (219)



Esquema 129

A una disolución del compuesto **217** (0.28 g, 1.25 mmol, 1 equiv) en THF (11 ml) se adicionó HCl 1.25 M en EtOH (2 ml, 2.51 mmol, 2 equiv) y PtO₂ (56 mg, 20% en peso). La mezcla se mantuvo bajo atmósfera de H₂ y con agitación magnética durante 24 horas. Se siguió el avance de la reacción por espectrometría de masas, observando al cabo de 10 h la total desaparición de la sustancia de partida.

El crudo de reacción se filtró a través de celita y se concentró a t.a. en el rotavapor. Una vez llevado a sequedad, se disolvió de nuevo en THF (11 ml), se añadió Et₃N (1.74 ml, 12.52 mmol, 10 equiv) y luego DMAP (0.17 g, 1.38 mmol, 1.1 equiv). A continuación, se enfrió en un baño de agua-hielo y se adicionó cloruro de trimetilacetilo (0.89 ml, 12.52 mmol, 10 equiv). La mezcla se dejó con agitación magnética constante durante 6 horas observando por c.c.f. (AcOEt/Hexano 2:8, R_f: 0.34) la completa desaparición del producto de partida.

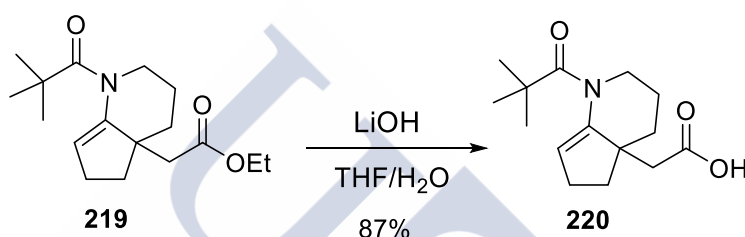
El crudo se concentró en el rotavapor, se lavó con HCl diluido (2 x 5 ml) y con agua. La fase orgánica se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 25 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se llevó a sequedad en el rotavapor. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente AcOEt/Hexano 2:8, obteniendo el producto **219** (130 mg, 35%) como un sólido de color marrón claro.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz), δ (ppm): 1.10-1.40 (m, 5H), 1.23 (s, 9H, 3xCH₃), 1.49-1.83 (m, 3H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.21-2.39 (m, 3H), 2.57 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, CH₂CO), 2.77 (td, *J* = 12.6, 3.5 Hz, 1H, NCH₂), 4.00-4.20 (m, 1H), 4.08 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂), 5.37 (sa, 1H, CH).

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.9 MHz), δ (ppm): 14.6 (CH₃), 21.9 (CH₂), 27.5 (CH₂), 29.8 (3xCH₃), 35.3 (CH₂), 36.8 (CH₂), 38.7 (CH₂), 41.0 (C(CH₃)₃), 47.0 (CH₂C), 48.8 (NCH₂), 60.6 (OCH₂), 120.1 (CH), 145.1 (NC), 172.3 (COO), 180.1 (NCO).

EM (IQ), m/z (%): 294 (M+H⁺, 100%).

5.2.5 Ácido 2-(1-pivaloil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-ciclopenta[*b*]piridin-4a-il)acético (220)



Esquema 130

En un matraz de fondo redondo se adicionó el compuesto **219** (24 mg, 0.08 mmol, 1 equiv), se disolvió en una mezcla THF/H₂O 5:1 (1.2 ml) y a continuación, se añadió LiOH (19 mg, 0.8 mmol, 10 equiv). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y el avance de reacción se siguió por c.c.f. (AcOEt/Hex 1:1, R_f: 0.48), hasta la completa desaparición del producto de partida (4 h).

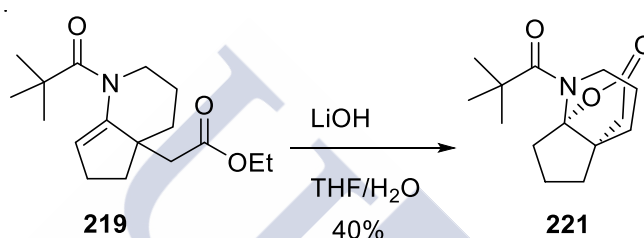
La mezcla de reacción se dejó enfriar, se diluyó con agua (15 ml) y se lavó con CH₂Cl₂ (3 x 25 ml). Se acidificó la fase acuosa con HCl al 10% (2 x 5 ml, pH = 4) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 25 ml). A continuación, el extracto orgánico se lavó con agua y luego se secó con Na₂SO₄ y se concentró en el rotavapor, obteniéndose la enamida **220** (19 mg, 87%) como un sólido blanquecino.

¹H-RMN (CD₃Cl₃, 250 MHz), δ (ppm): 1.33 (s, 9H, 3xCH₃), 1.52-1.84 (m, 5H), 1.98-2.08 (m, 1H), 2.27-2.56 (m, 5H), 2.98-3.17 (m, 1H), 4.29 (da, *J* = 13.4 Hz, 1H), 5.59 (sa, 1H, CH).

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.9 MHz), δ (ppm): 23.09 (CH₂), 27.4 (CH₂), 28.9 (3xCH₃), 34.9 (CH₂), 38.7 (C), 39.9 (CH₂), 41.9 (CH₂), 46.5 (C), 49.7 (CH₂), 124.7 (CH), 143.0 (C), 174.9 (COO), 182.5 (NCO).

EM (IQ), m/z (%): 266 (M+H⁺, 100%).

5.2.6 1-Pivaloilhexahidro-5*H*-7a,4a-(epoxietano) ciclopenta[*b*]piridin-9-ona (**221**)



Esquema 131

En un matraz esférico se adicionó el compuesto **219** (159 mg, 0.54 mmol, 1 equiv), se disolvió en una mezcla THF/H₂O 5:1 (7.95 ml) y a continuación, se añadió LiOH (130 mg, 5.42 mmol, 10 equiv). La mezcla de reacción se calentó a reflujo (80 °C) en un baño de silicona y se agitó magnéticamente durante 22 horas. El avance de reacción se siguió por c.c.f. (AcOEt/Hex 1:1, R_f: 0.48).

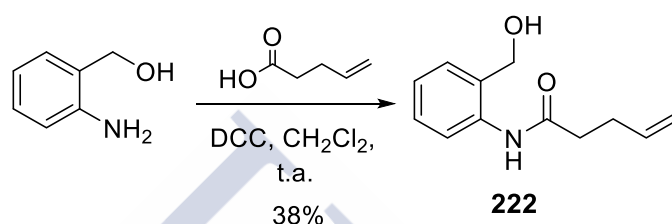
La mezcla de reacción se dejó enfriar, se diluyó con agua (15 ml) y se lavó con CH₂Cl₂ (3 x 25 ml). Se acidificó la fase acuosa con HCl concentrado (2 x 5 ml, pH = 1) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 25 ml). A continuación, el extracto orgánico se lavó con agua y luego se secó con Na₂SO₄ y se concentró en el rotavapor. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente AcOEt/Hexano 4:6, obteniendo la lactona **221** (57 mg, 40%) como un sólido blanquecino y el ácido carboxílico **220** (40 mg, 28%), que se separó de la lactona **221** mediante una extracción ácido-base.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz), δ (ppm): 1.24 (s, 9H, 3xCH₃), 1.42-2.00 (m, 9H), 2.37 (d, *J* = 18.5 Hz, 1H, CH₂CO), 2.74 (d, *J* = 18.5 Hz, 1H, CH₂CO), 2.92-3.12 (m, 2H), 3.68 (ddd, *J*=14.8, 7.6, 3.5 Hz, 1H, CH₂).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 62.9 MHz), δ (ppm): 18.6 (1x CH_2), 22.0 (1x CH_2), 28.3 (1x CH_2), 28.4 (3x CH_3), 37.7 (1x CH_2), 39.5 (2x CH_2), 40.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 41.1 (1x CH_2), 47.9 (CCH_2), 105.6 (NCO), 175.7 (OCO), 181.4 (NCO).

EM (IQ), m/z (%): 266 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

5.2.7 *N*-(2-(Hidroximetil)fenil)-4-pentenamida (**222**)



Esquema 132

En un matraz de fondo redondo, purgado y flameado, se adicionó 2-aminofenilmetanol (1 g, 8.12 mmol, 1 equiv) y se disolvió en CH_2Cl_2 (40 ml); a continuación, se añadió a $-15\text{ }^\circ\text{C}$ ácido 4-pentenoico (0.93 ml, 8.93 mmol, 1.1 equiv) y DCC (1.84 g, 8.93 mmol, 1.1 equiv). La mezcla de reacción se mantuvo a t.a. y se agitó magnéticamente durante 2 horas. El avance de reacción se siguió por c.c.f. (AcOEt/Hex 1:1).

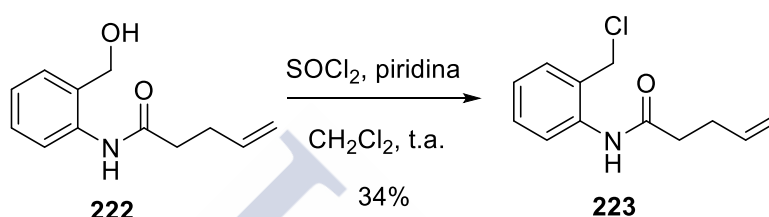
La mezcla de reacción se filtró sobre celita y el filtrado, una vez secado con Na_2SO_4 , se concentró en el rotavapor. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente AcOEt/Hexano 1:1, obteniéndose la pentenamida **222** (625 mg, 38%) como un sólido blanquecino (R_f : 0.59).

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 2.28-2.32 (m, 4H, CH_2CH_2), 4.47 (s, 2H, CH_2OH), 4.93 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, $=\text{CH}_2$), 4.99 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, $=\text{CH}_2$), 5.66-5.79 (m, 1H, $=\text{CH}$), 6.96 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, 1xArH), 7.04 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, 1xArH), 7.15 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, 1xArH), 7.76 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, 1xArH), 8.9 (sa, 1H, NH).

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.9 MHz), δ (ppm): 29.8 (CH₂), 36.5 (CH₂), 62.6 (CH₂), 116.2 (=CH₂), 125.1 (CH), 125.7 (CH), 126.8 (C), 130.5 (CH), 130.8 (CH), 136.7 (C), 137.2 (=CH), 171.9 (CO).

EM (IQ), m/z (%): 188 (M+H⁺-18, 100%).

5.2.8 *N*-(2-(Clorometil)fenil)-4-pentenamida (**223**)



Esquema 133

En un matraz esférico, purgado y flameado, se adicionó la amida **222** (0.100 g, 0.49 mmol, 1 equiv), se disolvió en CH₂Cl₂ (3 ml) y, a continuación, se añadió a 0 °C piridina (0.04 ml, 0.49 mmol, 1 equiv) y cloruro de tionilo (0.053 ml, 0.73 mmol, 1.5 equiv). La mezcla de reacción se agitó magnéticamente a t.a. durante 2 horas. El avance de reacción se siguió por c.c.f. (AcOEt/Hex 1:1).

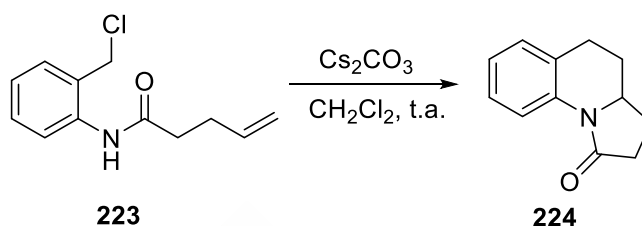
Se añadió agua (20 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 25 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró en el rotavapor. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente AcOEt/Hexano 1:1 conteniendo un 10% de Et₃N y de la que se recogieron dos fracciones. De la fracción menos polar se obtuvo la cloroamida **223** (37 mg, 34%) con R_f: 0.62, que se separó del producto de partida más retenido, que se recuperó en un 66%.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 2.43-2.47 (m, 4H, CH₂CH₂), 4.55 (s, 2H, CH₂Cl), 5.05-5.15 (m, 2H), 5.75-5.95 (m, 1H), 7.15 (t, *J*=7.1 Hz, 1H, 1xArH), 7.25-7.35 (m, 2H, 2xArH), 7.70 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H, 1xArH), 7.85 (sa, 1H, NH).

¹³C-DEPT-RMN (CDCl₃, 62.9 MHz), δ (ppm): 29.8 (CH₂), 36.8 (CH₂), 44.4 (CH₂), 116.4 (=CH₂), 125.5 (CH), 126.0 (CH), 130.1 (CH), 130.4 (CH), 137.1 (=CH).

EM (IQ), m/z (%): 188 (M+H⁺-HCl, 100%).

5.2.9 3,3a,4,5-tetrahidropirrolo[1,2-a]quinolin-1(2H)-ona (224)



Esquema 134

En un matraz de fondo redondo se adicionó el compuesto clorado **223** (32 mg, 0.14 mmol, 1 equiv), se disolvió en CH₂Cl₂ (2 ml) y se añadió carbonato de cesio (116 mg, 0.36 mmol, 2.5 equiv). La mezcla de reacción se agitó magnéticamente a t.a. y el avance de reacción se siguió por c.c.f. (AcOEt/Hex 1:1, R_f: 0.42), observándose al cabo de 20 h la completa desaparición del producto de partida.

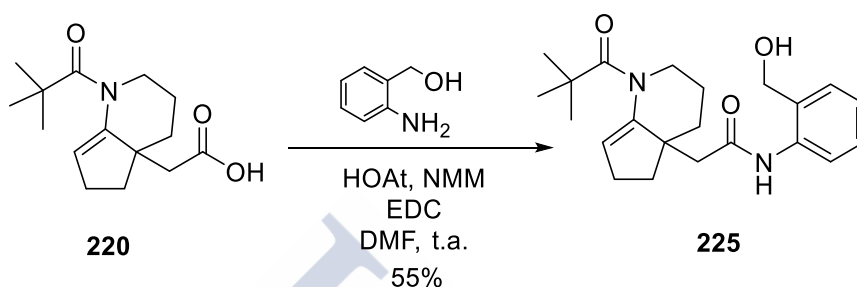
Se añadió agua (10 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 25 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró en el rotavapor. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como disolvente AcOEt/Hexano 1:1, obteniéndose el cicloaducto **224** (20 mg, 74%) como un sólido blanquecino.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz), δ (ppm): 1.72 (m, 2H), 2.18 (ddt, 1H, *J* = 12.9, 5.8, 2.3 Hz, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.50 (ddd, *J* = 17.0, 9.5, 2.1 Hz, 1H), 2.62 (ddd, *J* = 17.0, 11.3, 9.1 Hz, 1H), 2.86 (ddd, *J* = 16.8, 5.5, 1.9 Hz, 1H), 2.95 (ddd, *J* = 16.8, 12.9, 5.5 Hz, 1H), 3.91 (m, 1H, NCH), 7.01 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, 1xArH), 7.13 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, 1xArH), 7.20 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, 1xArH), 8.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, 1xArH).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125.75 MHz), δ (ppm): 25.5 (CH₂), 27.7 (CH₂), 29.4 (CH₂), 32.2 (CH₂), 58.1 (CH), 119.0 (CH), 123.5 (CH), 125.7 (C), 126.8 (CH), 129.0 (CH), 136.7 (C), 173.5 (CO).

EM (IQ), m/z (%): 188 (M+H⁺, 100%).

5.2.10 *N*-(2-(Hidroximetil)fenil)-2-(1-pivaloil-2,3,4, 4a,5,6-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-4a-il)acetamida (225)



Esquema 135

En un matraz esférico se adicionó el ácido **220** (60 mg, 0.23 mmol, 1 equiv), se disolvió en DMF (3 ml) y a continuación se añadió alcohol 2-aminobencílico (28 mg, 0.23, 1 equiv), 1-hidroxí-7-aza-benzotriazol (32 μ l, 0.23 mmol, 1 equiv), *N*-metilmorfolina (25 μ l, 0.23 mmol, 1equiv) y a 0 °C 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (43 mg, 0.23 mmol, 1equiv). La mezcla de reacción se mantuvo a t.a. y se agitó magnéticamente durante 17 horas. El avance de reacción se siguió por c.c.f. (AcOEt/Hex 1:1, R_f : 0.27).

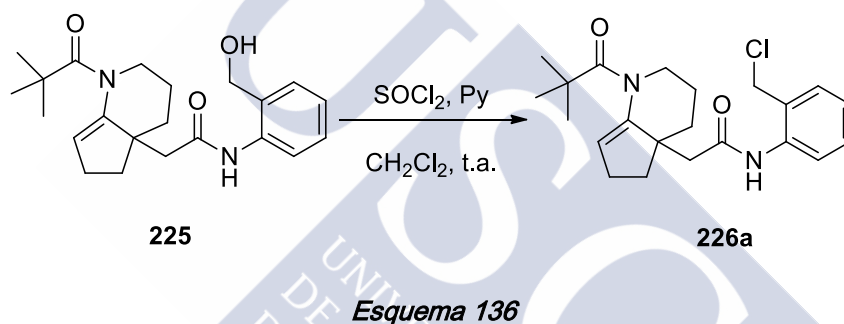
Se añadió agua (15 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 25 ml). Luego la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró en el rotavapor. El residuo se cromatografió en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente AcOEt/Hexano 1:1, obteniéndose la amida **225** (46 mg, 55%) como un sólido blanquecino.

^1H -RMN (CDCl_3 , 500MHz), δ (ppm): 1.36 (s, 9H, 3x CH_3), 1.65-1.80 (m, 3H), 2.04-2.09 (m, 2H), 2.24 (d, J = 12.8 Hz, 1H, CH_2CO), 2.36-2.42 (m, 2H), 2.47-2.56 (m, 1H), 2.72 (d, J = 12.8 Hz, 1H, CH_2CO), 3.13 (td, J = 12.8, 2.6 Hz, 1H), 4.34 (da, J = 13.6 Hz, 1H), 4.50-4.58 (sa, 2H, CH_2OH), 4.59-4.65 (sa, 1H, OH), 5.67 (s, 1H, 1xCH), 7.14 (t, J = 7.8Hz, 1H, 1xArH), 7.30 (t, J = 7.8 Hz, 1H, 1xArH), 7.37 (d, J = 7.8Hz, 1H, 1xArH), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H, 1xArH), 9.57 (sa, 1H, NH).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125.75 MHz), δ (ppm): 22.9 (CH₂), 28.2 (3xCH₃), 28.9 (CH₂), 34.0 (CH₂), 39.3 (C(CH₃)₃), 41.8 (CH₂), 44.4 (CH₂), 46.9 (CCH₂), 49.5 (NCH₂), 61.9 (CH₂OH), 124.3 (CH), 124.8 (CH), 125.4 (CH), 128.6 (CH), 131.0 (CH), 133.5 (C), 136.3 (C), 142.9 (CN), 170.7 (CONH), 179.8 (CON).

EM (IQ), m/z (%): 353 (M+H⁺-18, 77%).

5.2.11 Preparación de *N*-(2-(clorometil)fenil)-2-(1-pivaloil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-ciclopenta [*b*]piridin-4a-il) acetamida (**226a**)



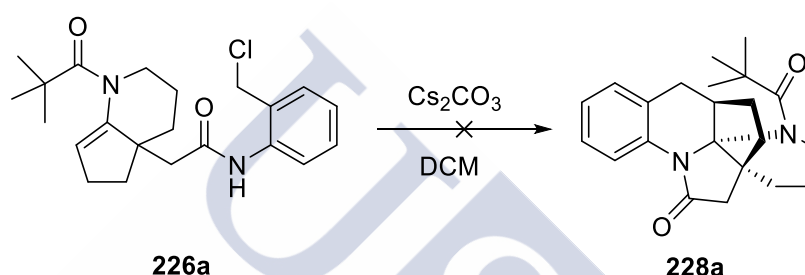
En un matraz esférico se adicionó la amida **225** (15 mg, 0.040 mmol, 1 equiv), se disolvió en CH₂Cl₂ (1 ml) y a continuación, se añadió piridina (5 µl, 0.06 mmol, 1.5 equiv) y cloruro de tionilo (5 µl, 0.06 mmol, 1.5 equiv). La mezcla de reacción se mantuvo a t.a. con agitación magnética durante 2 horas, observando la presencia del producto **226a** por c.c.f. (AcOEt/Hex 1:1, R_f: 0.59).

Se añadió agua (10 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 25 ml). Luego la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró en el rotavapor. El producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente AcOEt/Hexano 1:1 con un 10% de Et₃N, obteniéndose un sólido blanquecino (5 mg). El producto así obtenido se empleó en los subsiguientes ensayos de ciclación.

5.2.12 Intentos de ciclación de la N-(clorometil)fenil)-2-(1-pivaloil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-4a-il) acetamida (226a)

5.2.12.1 Sin yoduro sódico

a) En CH₂Cl₂:

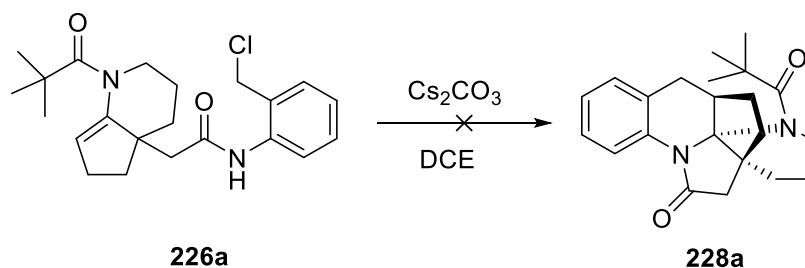


Esquema 137

En un tubo sellado se adicionó el compuesto **226a** (3 mg, 0.01 mmol, 1 equiv), se disolvió en CH₂Cl₂ (0.5 ml) y a continuación se añadió carbonato de cesio (6 mg, 0.02 mmol, 2.5 equiv). La mezcla de reacción se mantuvo a t.a. y se agitó magnéticamente durante 22 horas; como al cabo de este tiempo no se observó evolución se calentó a 60 °C y a las 3 h a 80 °C, manteniéndose la calefacción durante un total de 42 h. El avance de reacción se siguió por c.c.f. (AcOEt/Hex 1:1), observando la formación de una mezcla compleja.

El crudo se filtró sobre celita, se añadió agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró en el rotavapor. La mezcla se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente AcOEt/Hexano 1:1 y mediante un análisis por GC-MS de las distintas fracciones no se pudo identificar ningún pico que se correspondiese con el producto deseado.

b) En DCE:

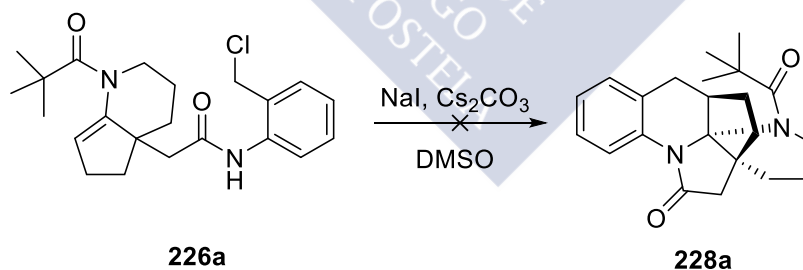


Esquema 138

En un tubo sellado se adicionó el compuesto **226a** (3 mg, 0.007 mmol, 1 equiv), se disolvió en DCE (0.5 ml) y a continuación se añadió carbonato de cesio (6 mg, 0.019 mmol, 2.5 equiv). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C y se agitó magnéticamente durante 45 horas. El avance de reacción se siguió por c.c.f. (AcOEt/Hex 1:1), observando una mezcla compleja en la que no hemos podido detectar por GC-MS el producto de ciclación.

5.2.12.2 Con yoduro sódico

a) En DMSO:



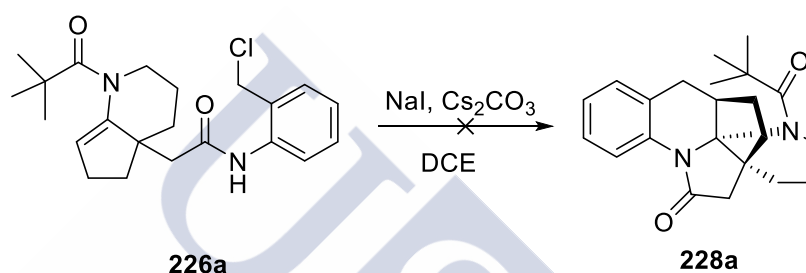
Esquema 139

En un matraz esférico se adicionó el compuesto **226a** (16 mg, 0.04 mmol, 1 equiv) y se disolvió en DMSO (0.5 ml). A continuación, se añadió yoduro sódico (7 mg, 0.04 mmol, 1.1 equiv) y carbonato de cesio (33 mg, 0.10 mmol, 2.5 equiv). La mezcla de reacción se mantuvo a t.a. y se agitó magnéticamente durante 22 horas. El avance

de reacción se siguió por c.c.f. (AcOEt/Hex 1:1), observando la formación de una mezcla compleja.

Se filtró sobre celita, se añadió agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró en el rotavapor. La mezcla se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente AcOEt/Hexano 1:1. En un análisis por GC-MS de las distintas fracciones, no se identificó ningún componente con la masa correspondiente al producto de ciclación.

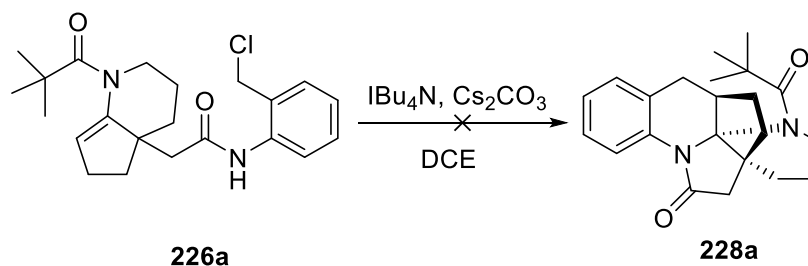
b) En DCE:



Esquema 140

En un tubo sellado, purgado y flameado, se adicionó el compuesto **226a** (3 mg, 0.01 mmol, 1 equiv) y se disolvió en DCE (0.5 ml). A continuación se añadió yoduro sódico (2 mg, 0.01 mmol, 1.1 equiv) y carbonato de cesio (6 mg, 0.02 mmol, 2.5 equiv). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C y se agitó magnéticamente durante 24 horas. El avance de reacción se siguió por c.c.f. (AcOEt/Hex 1:1), observando una mezcla compleja, que mediante análisis por GC-MS no mostró la presencia del producto de ciclación deseado.

5.2.12.3 Con yoduro de tetrabutil amonio

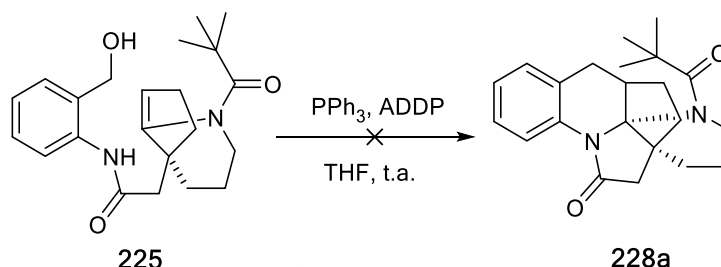


Esquema 141

En un tubo sellado, purgado y flameado, se adicionó el compuesto **226a** (3 mg, 0.01 mmol, 1 equiv), se disolvió en DCE (1 ml) y a continuación se añadieron yoduro de tetrabutil amonio (4 mg, 0.01 mmol, 1.5 equiv) y carbonato de cesio (6 mg, 0.02 mmol, 2.5 equiv). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C y se agitó magnéticamente durante 21 horas. El avance de reacción se siguió por c.c.f. (AcOEt/Hex 1:1), observando una mezcla compleja.

El crudo se filtró sobre celita, se añadió agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró en el rotavapor. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente AcOEt/Hexano 4:6. Un análisis por GC-MS del eluido no mostró evidencias de la presencia del producto de ciclación.

5.2.13 Intento de ciclación de la N-(hidroximetil) fenil)-2-(1-pivaloil-2,3,4,4a,5, 6-hexahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-4a-il) acetamida (**225**)



Esquema 142

En un matraz de fondo redondo y bajo atmósfera de argón se adicionó el amidoalcohol **225** (23 mg, 0.06 mmol, 1 equiv), trifenilfosfina (24 mg, 0.09 mmol, 1.5 equiv) y THF (1 ml). Luego se añadió a 0 °C ADDP (23 mg, 0.09 mmol, 1,5 equiv). La mezcla de reacción se mantuvo 10 min a esa temperatura y luego se agitó magnéticamente a t.a. durante 22 horas. El avance de reacción se siguió por c.c.f. (AcOEt/Hex 1:1), observándose la completa desaparición del producto de partida.

El crudo se concentró en el rotavapor, se añadió agua (10 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 25 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se llevó a sequedad de nuevo en el rotavapor. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como disolvente AcOEt/Hexano 1:1, aunque no se pudo aislar ningún producto identificable.

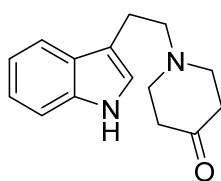




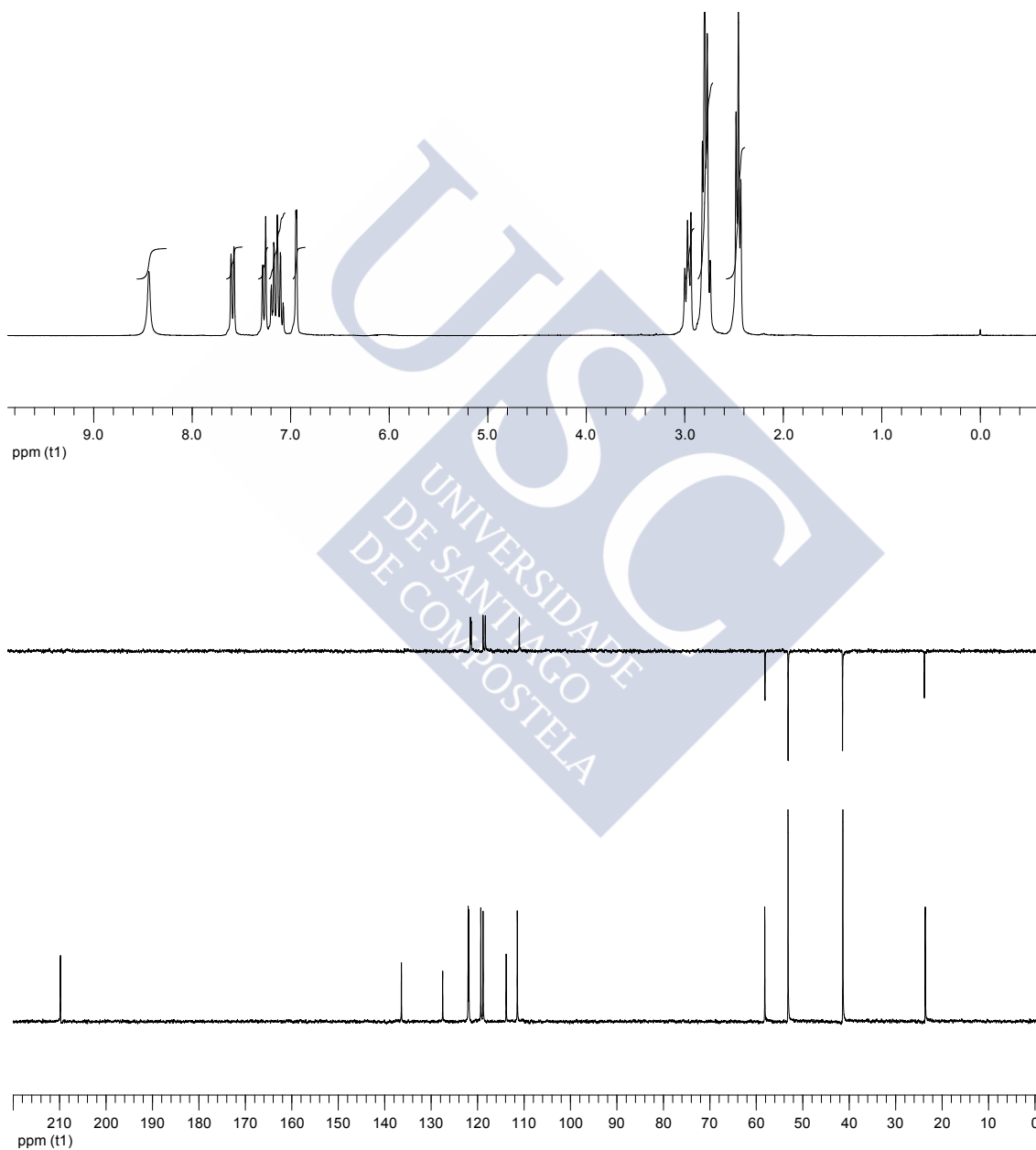
ESPECTROS

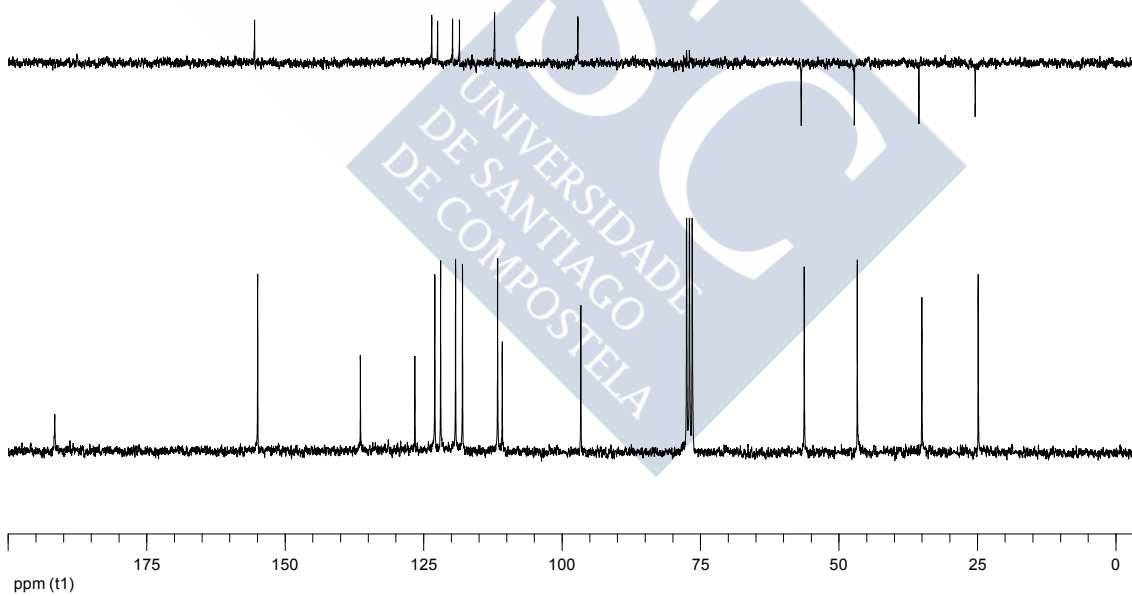
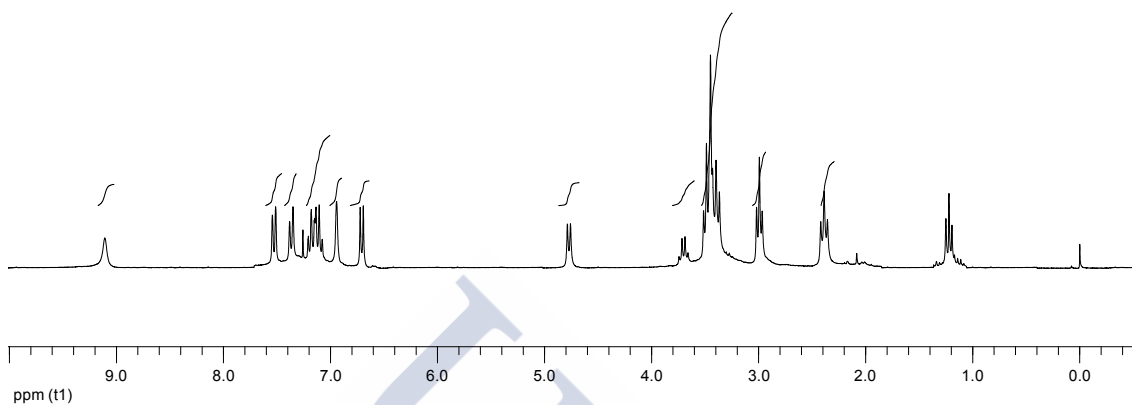
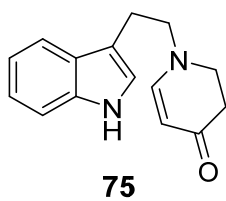


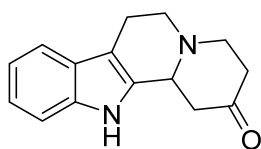
Espectros:



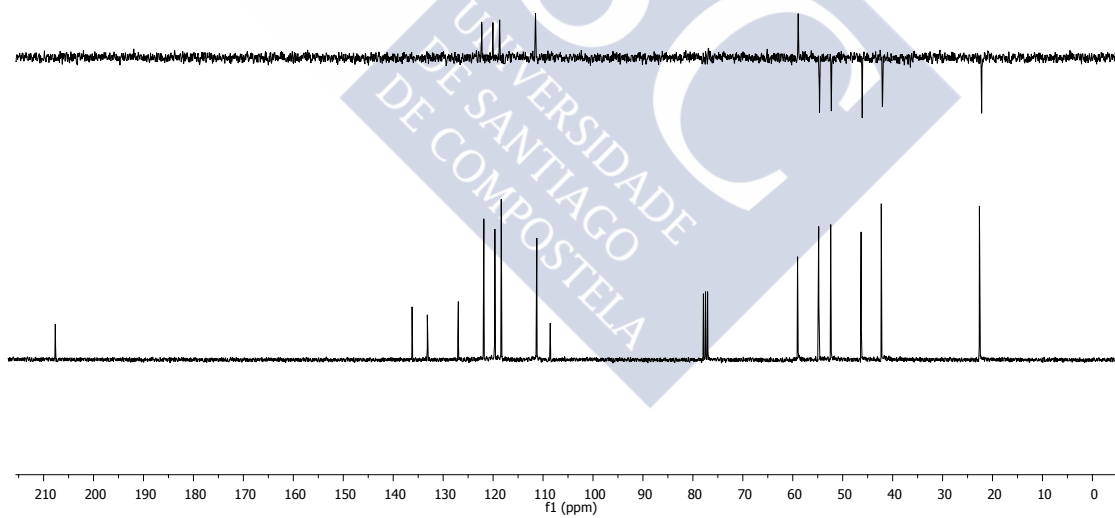
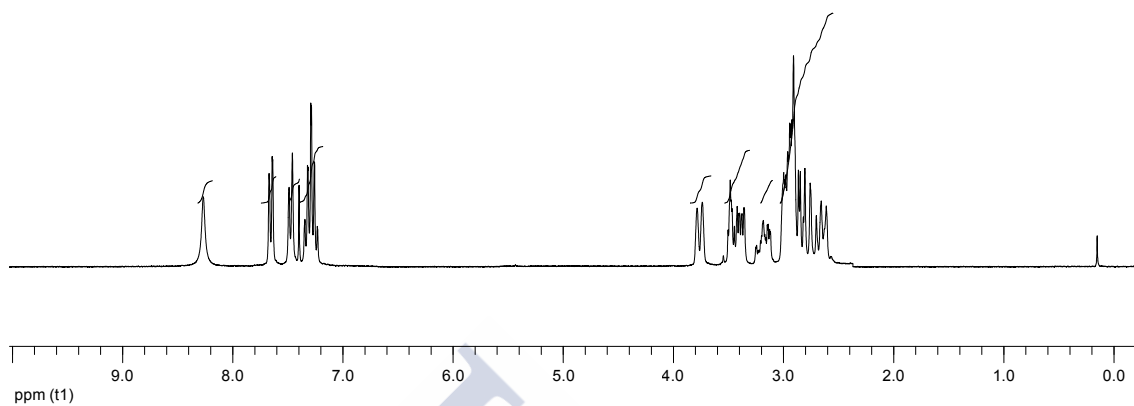
74

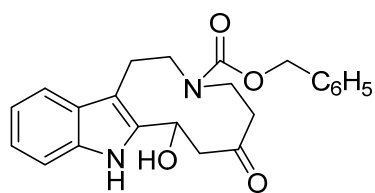






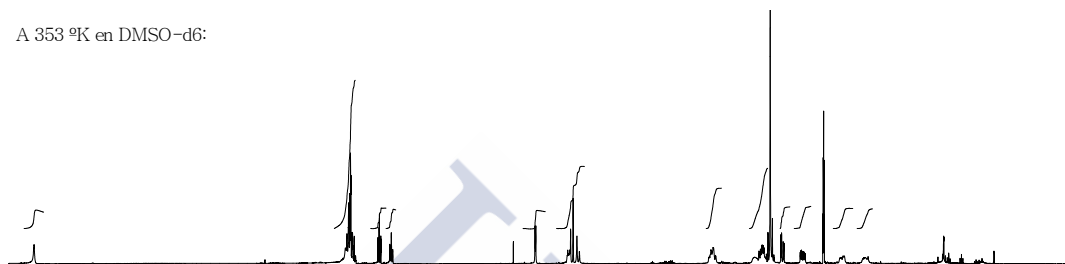
76



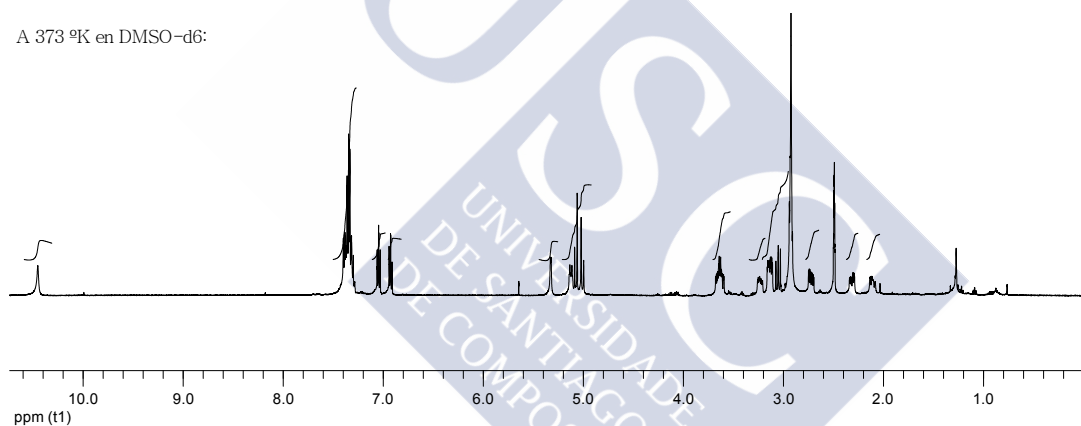


77a

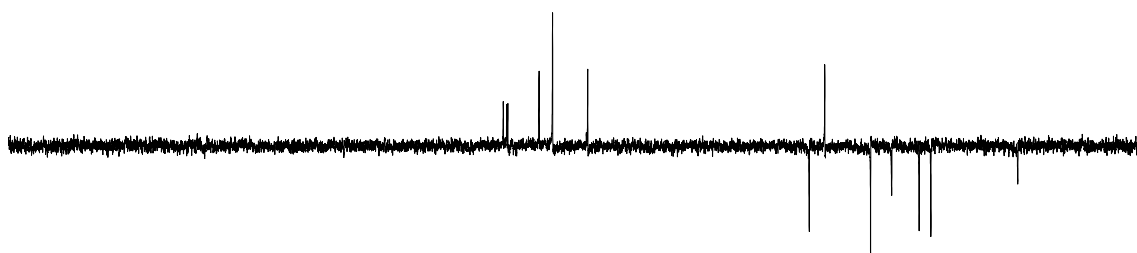
A 353 °K en DMSO-d6:



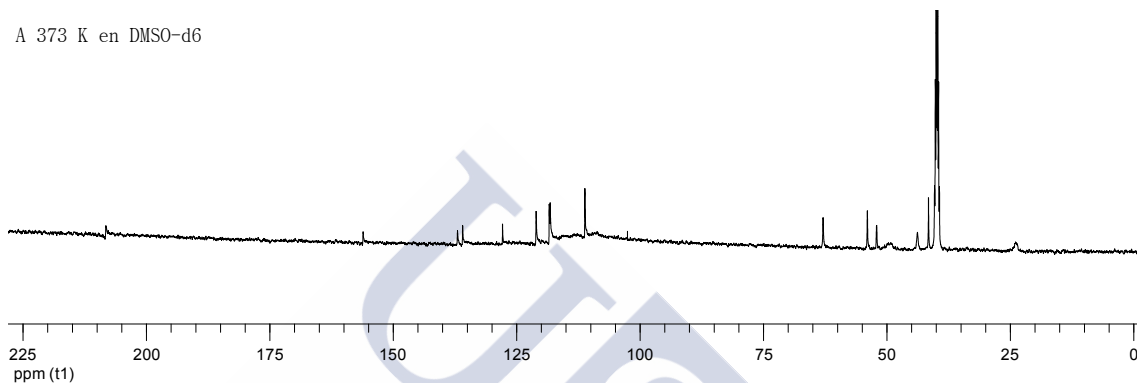
A 373 °K en DMSO-d6:



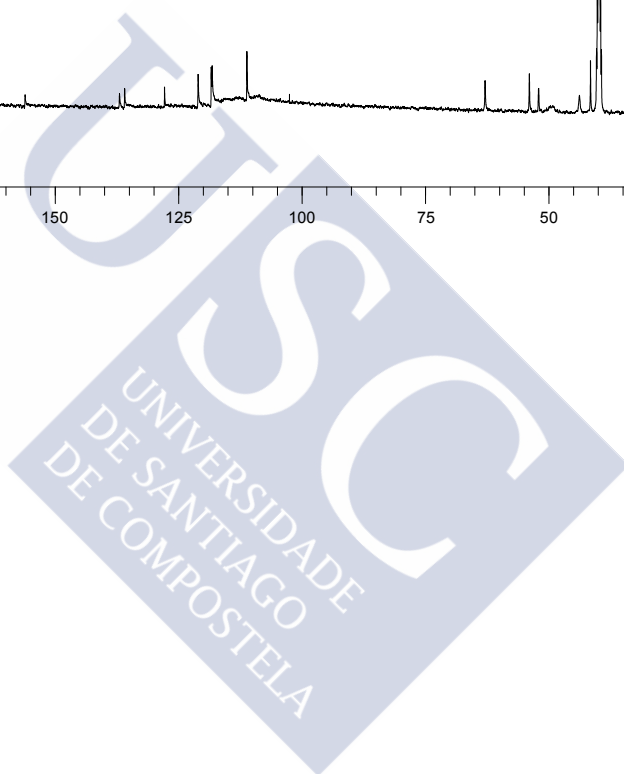
A 298 K en DMSO-d6

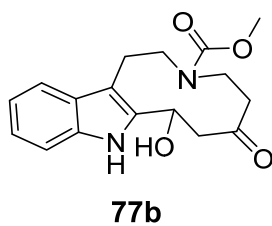


A 373 K en DMSO-d6

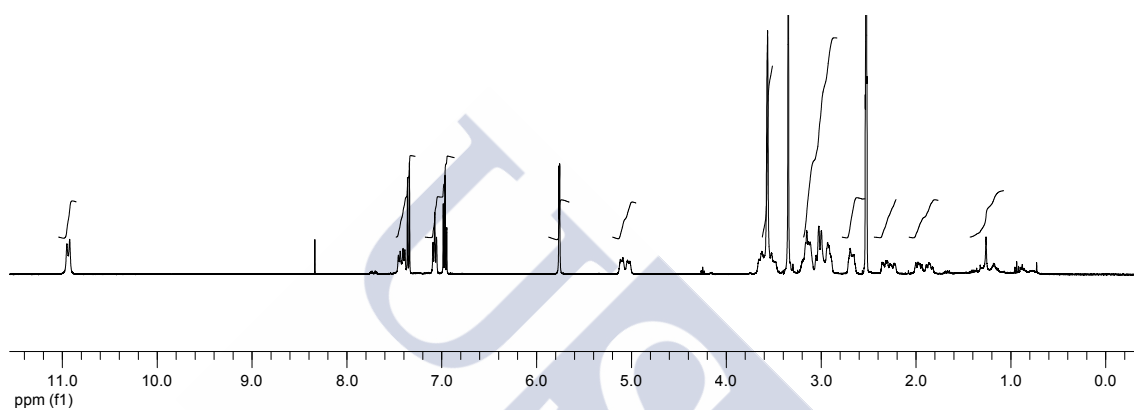


225
ppm (t1)

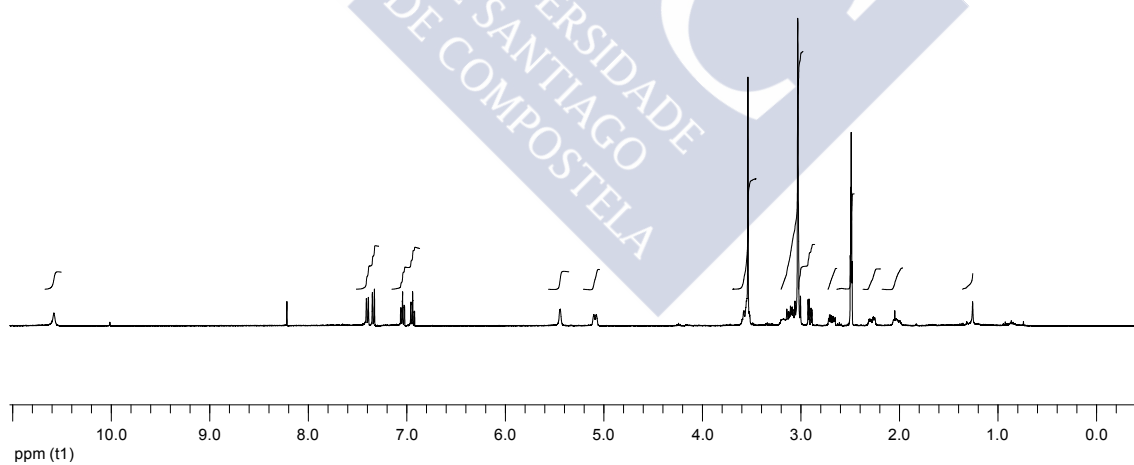


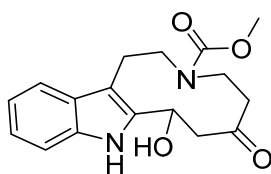


A 298 K en DMSO-d₆:



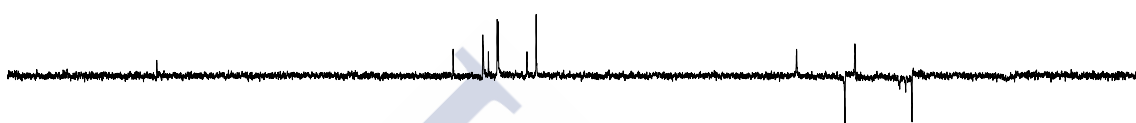
A 373 K en DMSO-d₆:



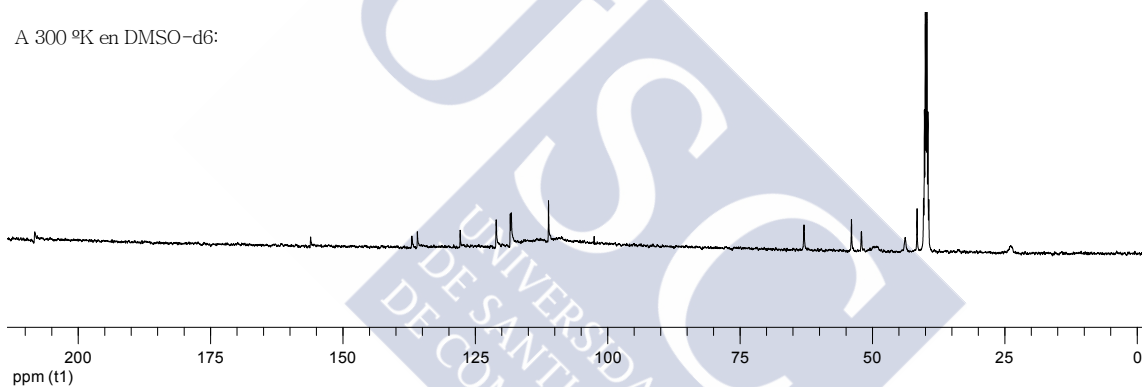


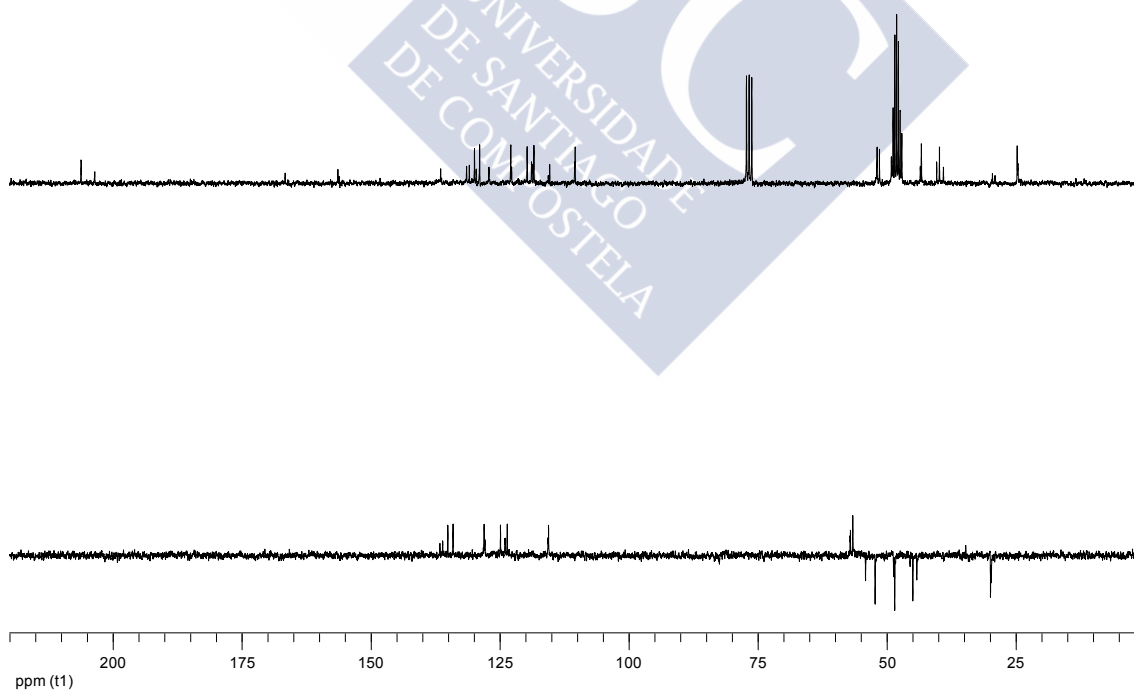
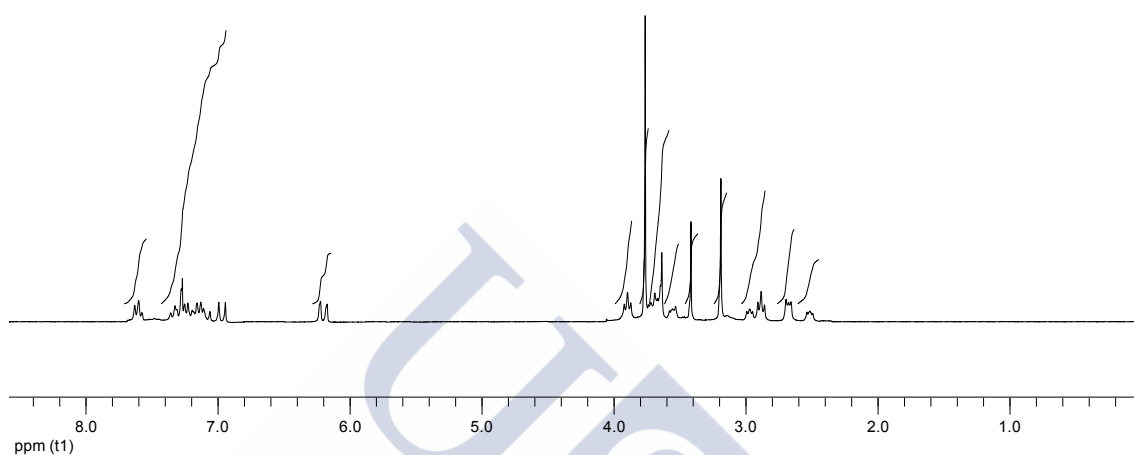
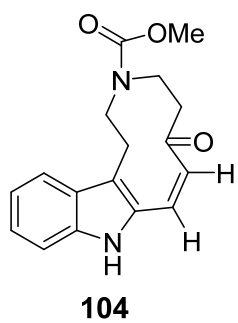
77b

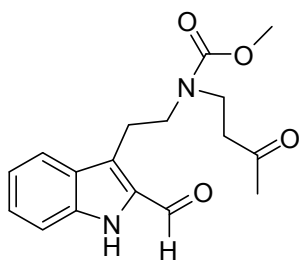
A 298 °K en DMSO-d6:



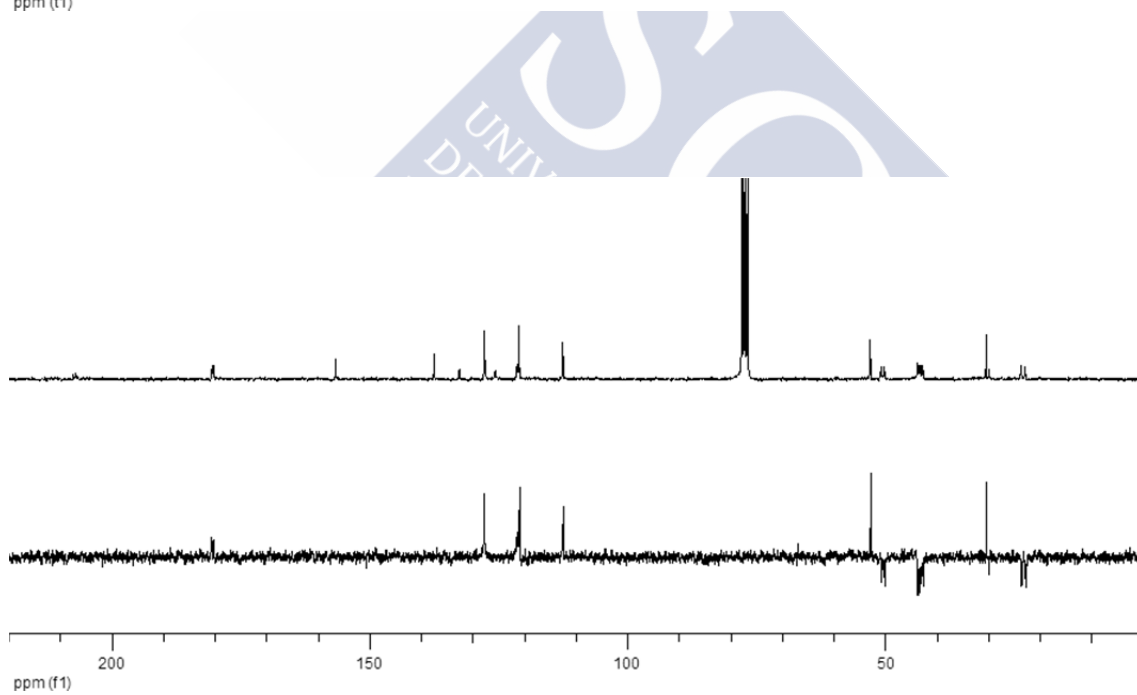
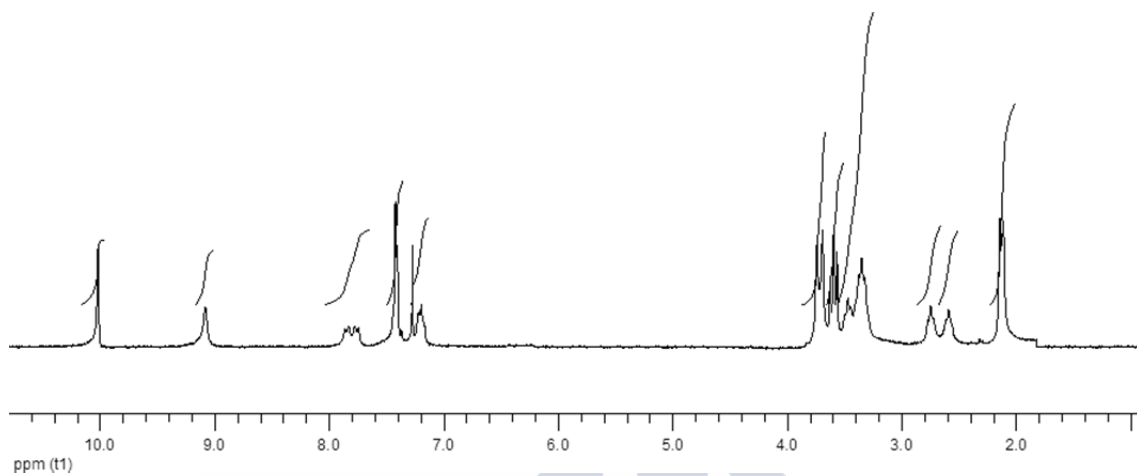
A 300 °K en DMSO-d6:

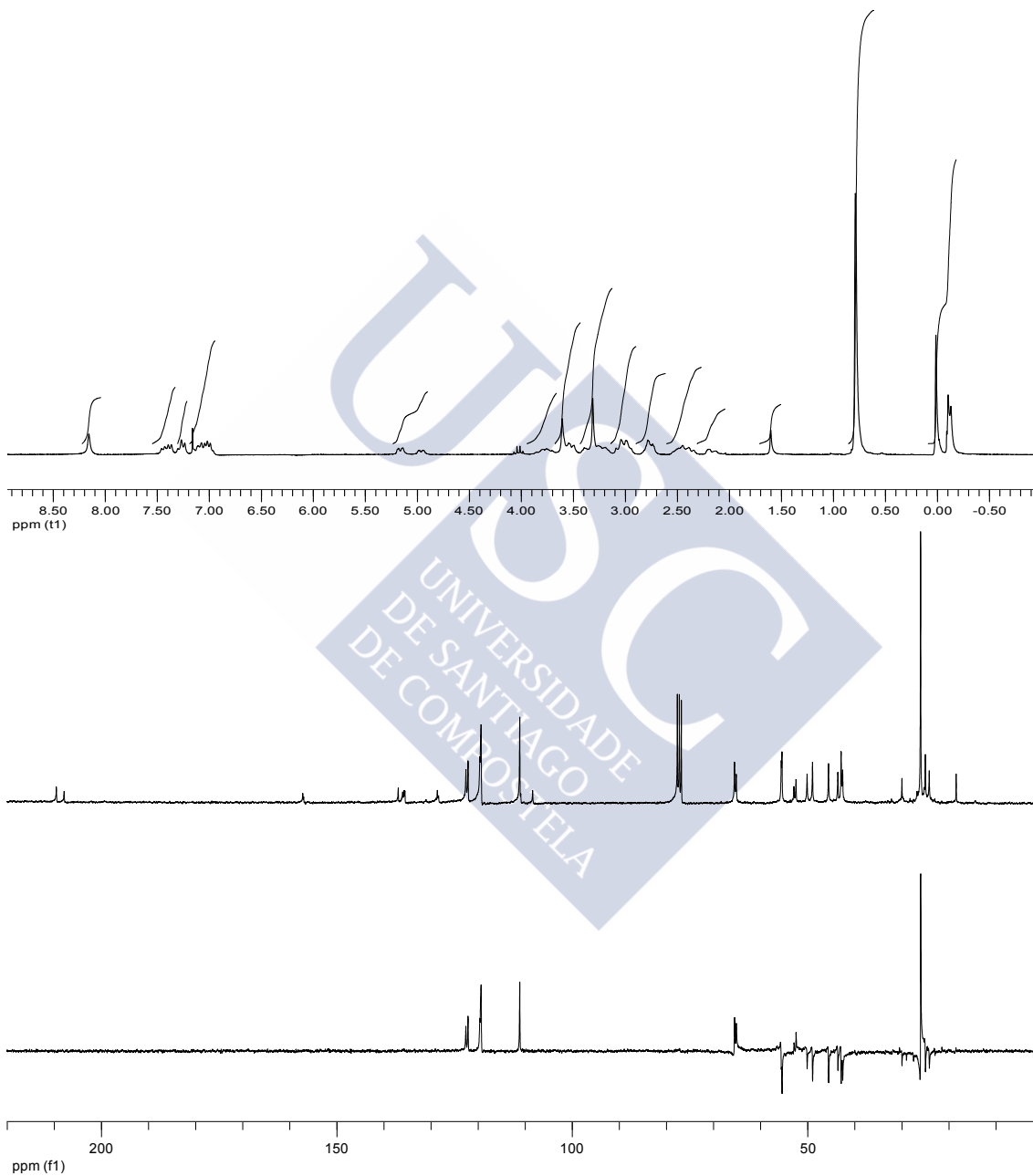


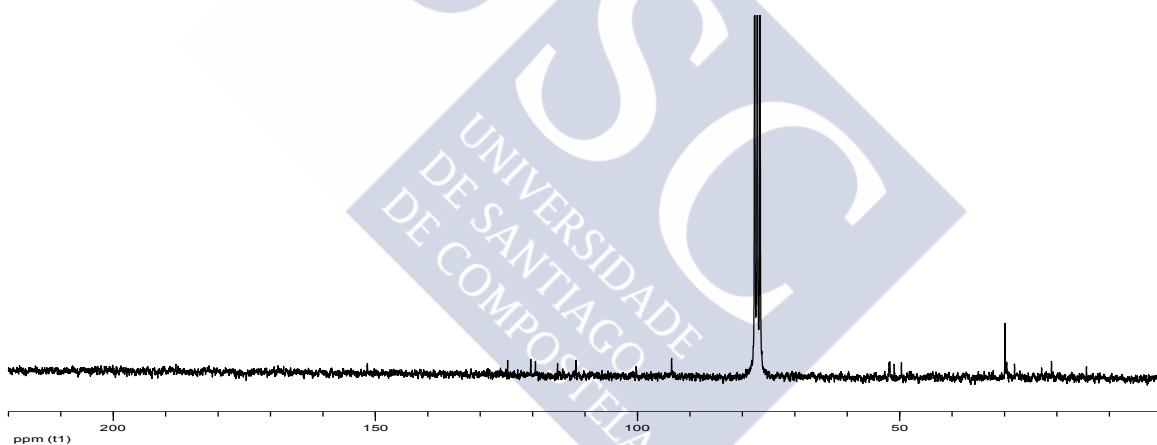
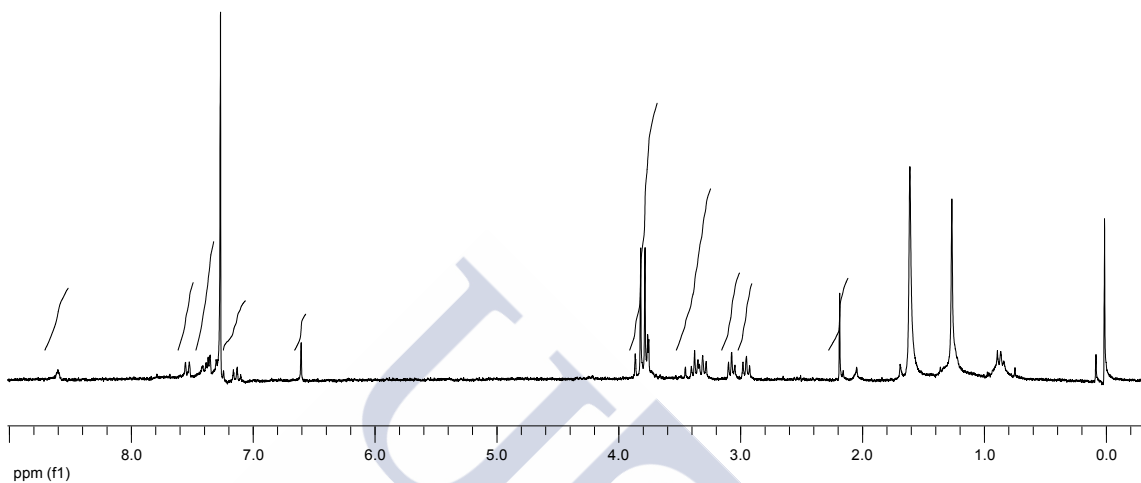
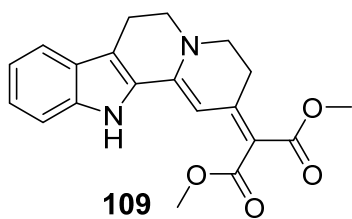


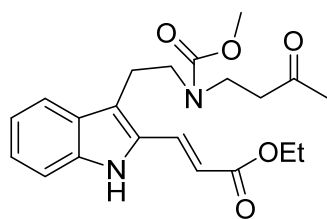


105

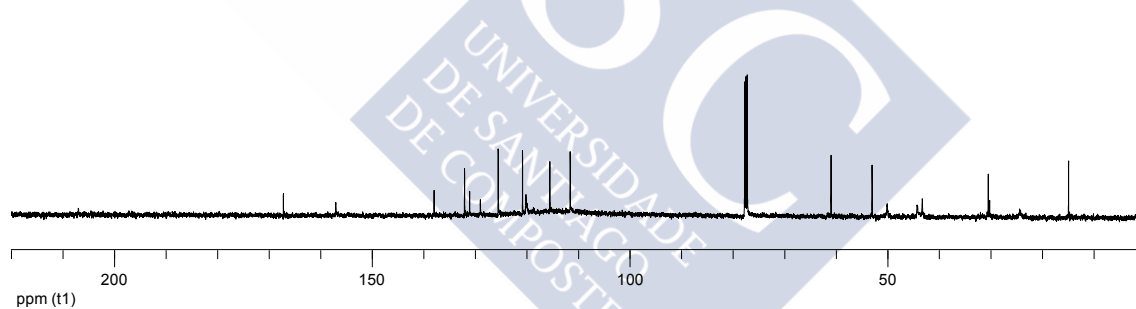
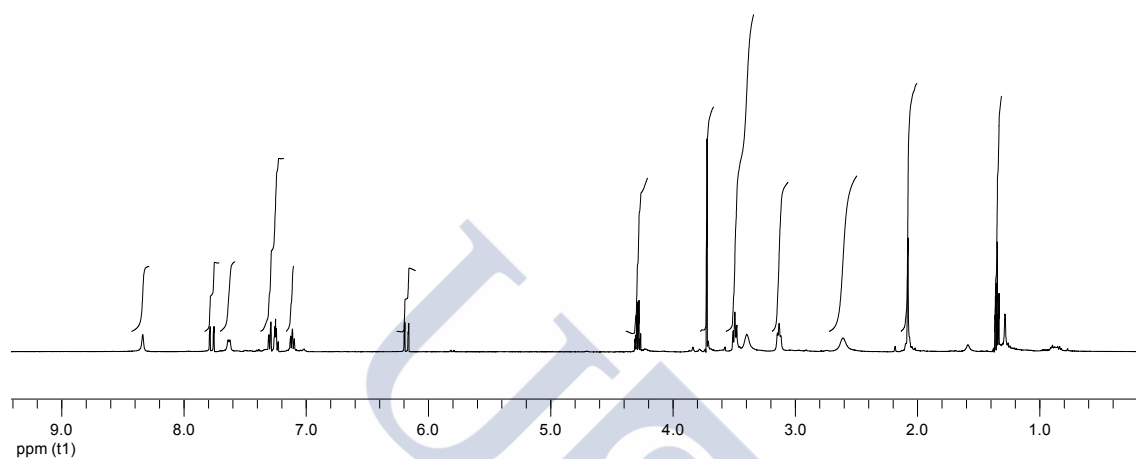


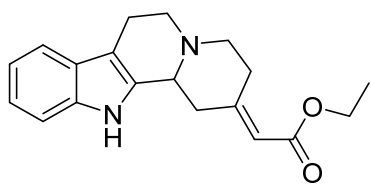




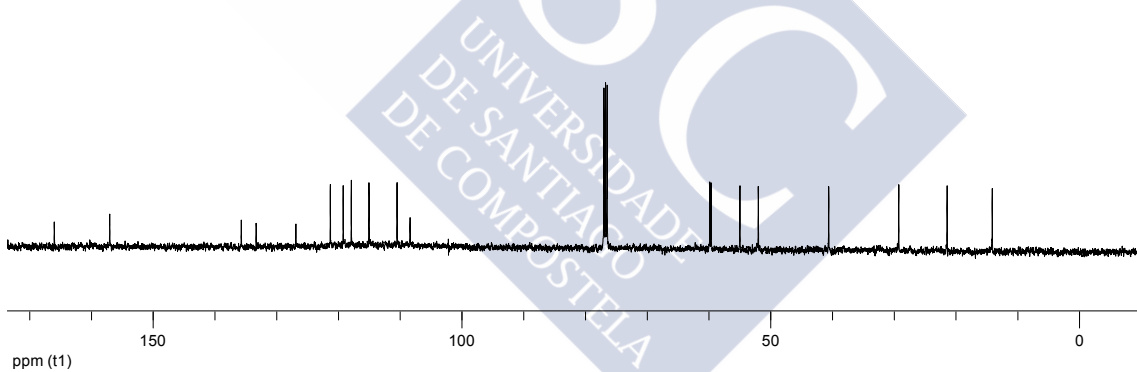
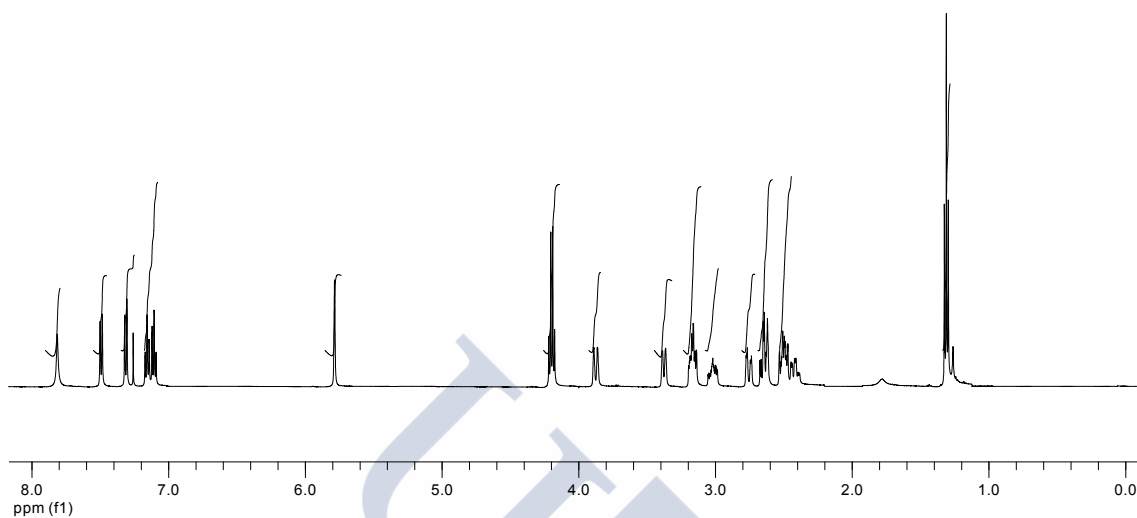


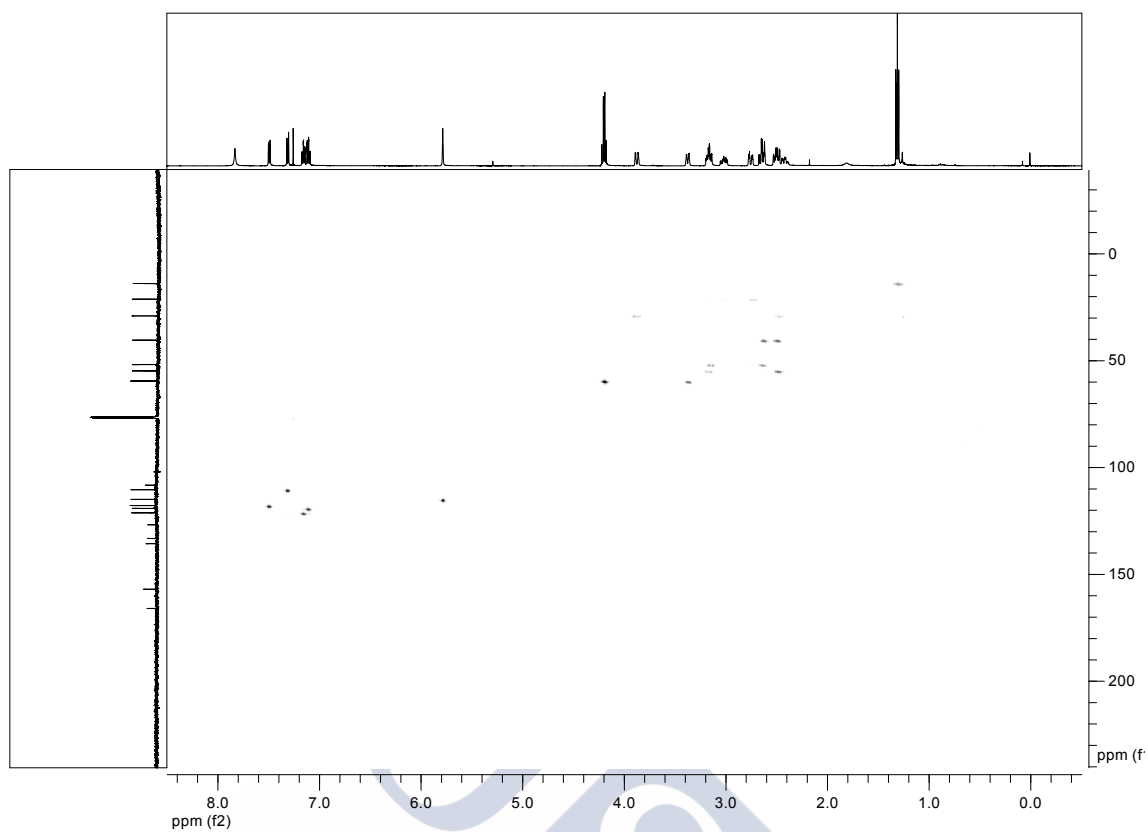
107

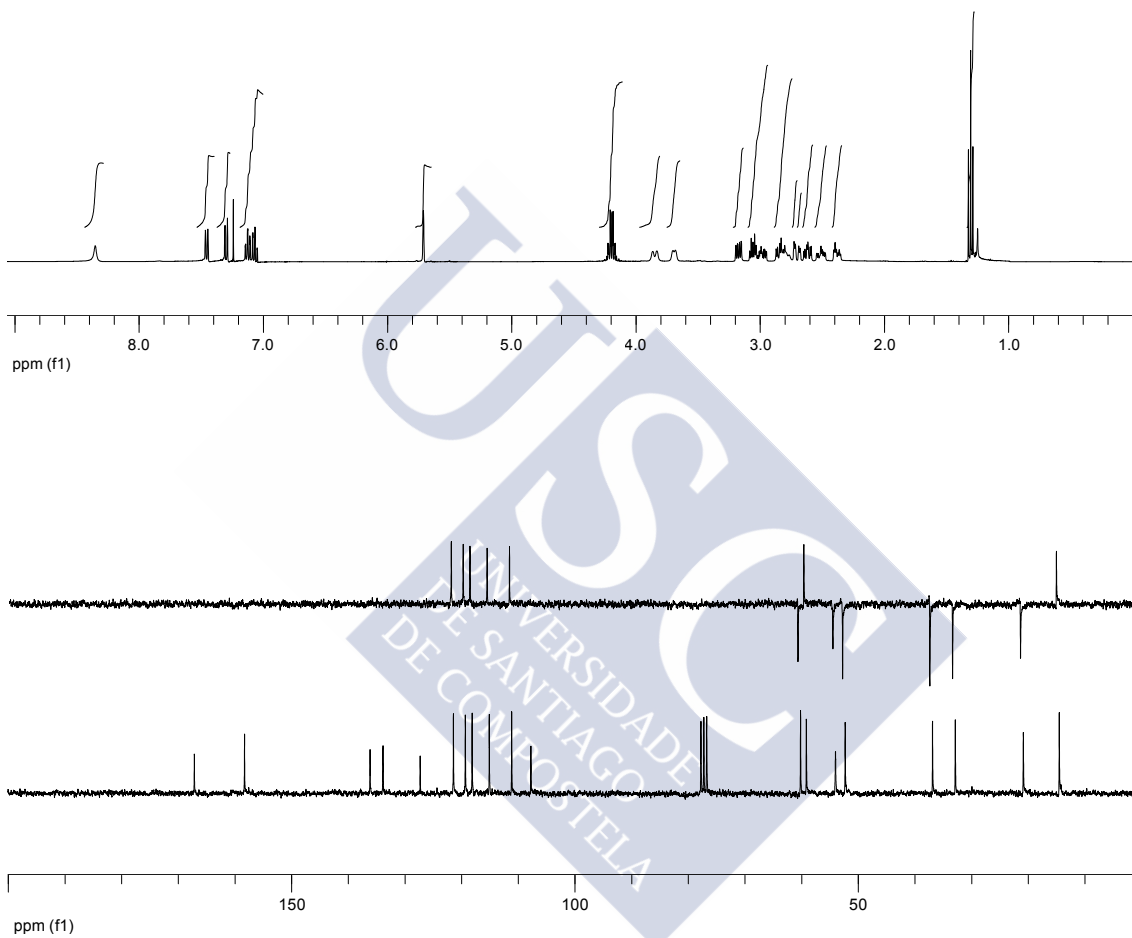
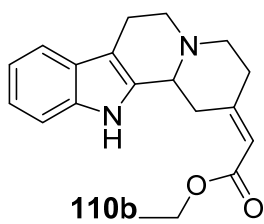


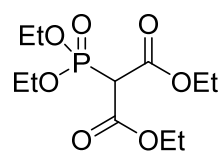


110a

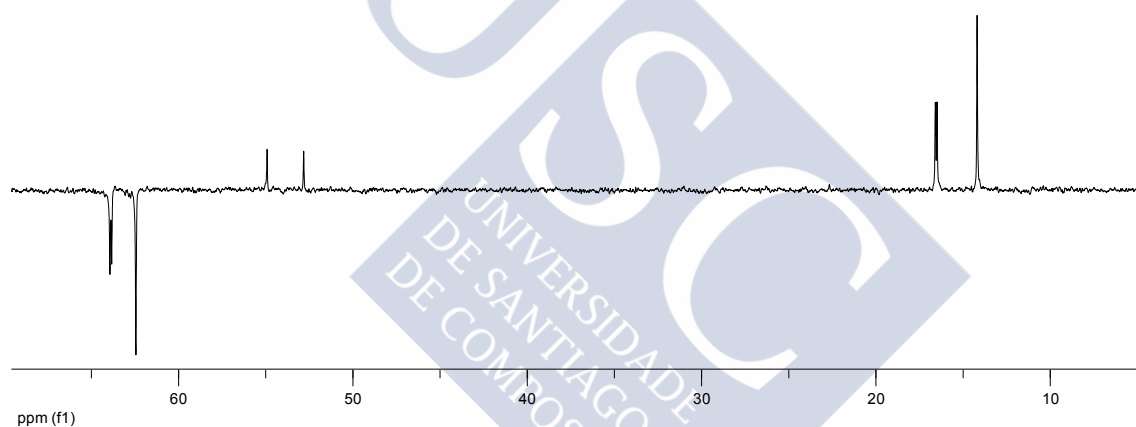
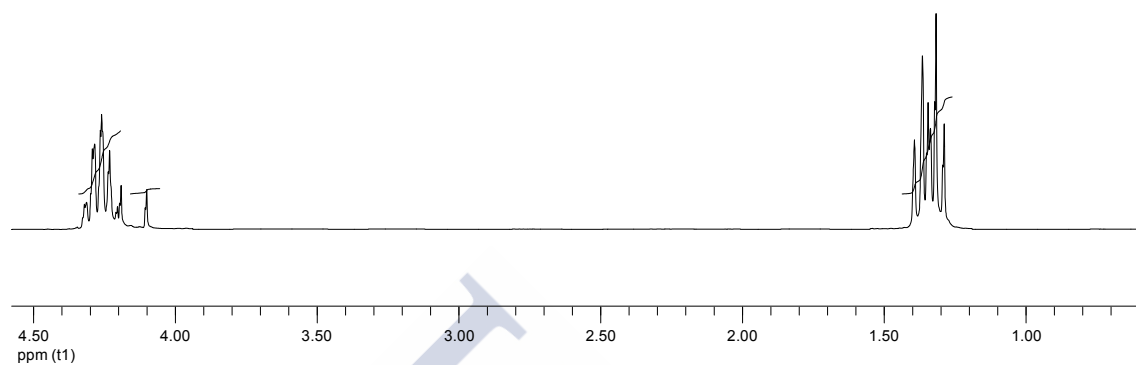


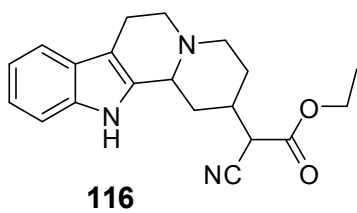




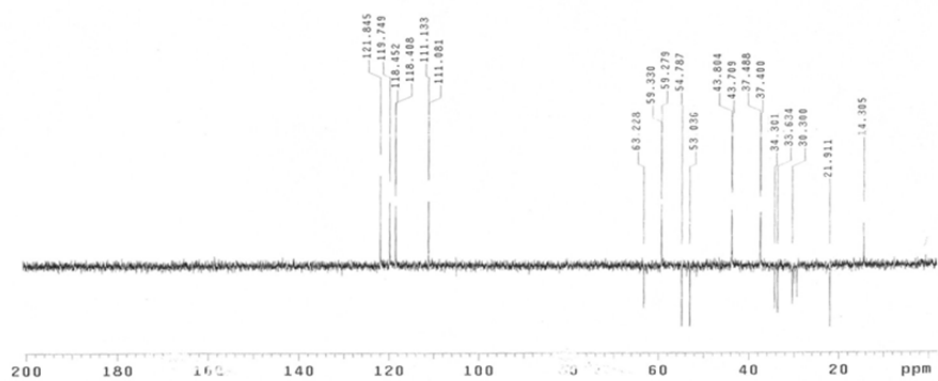
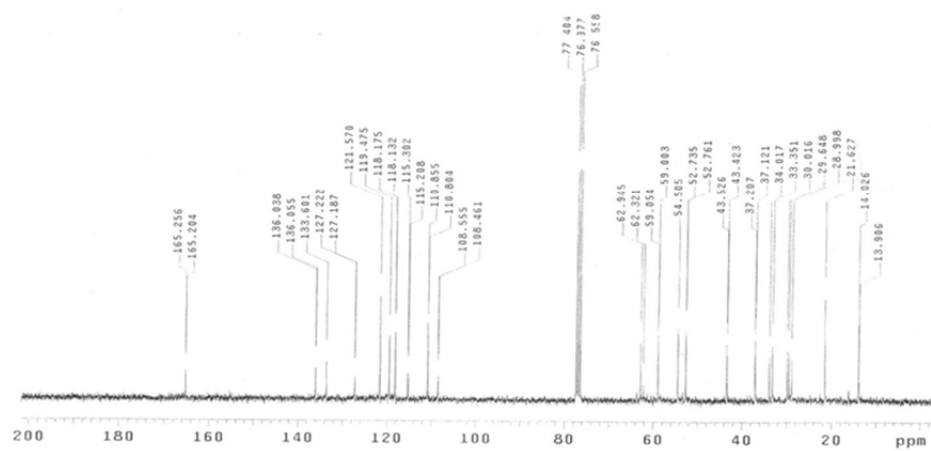
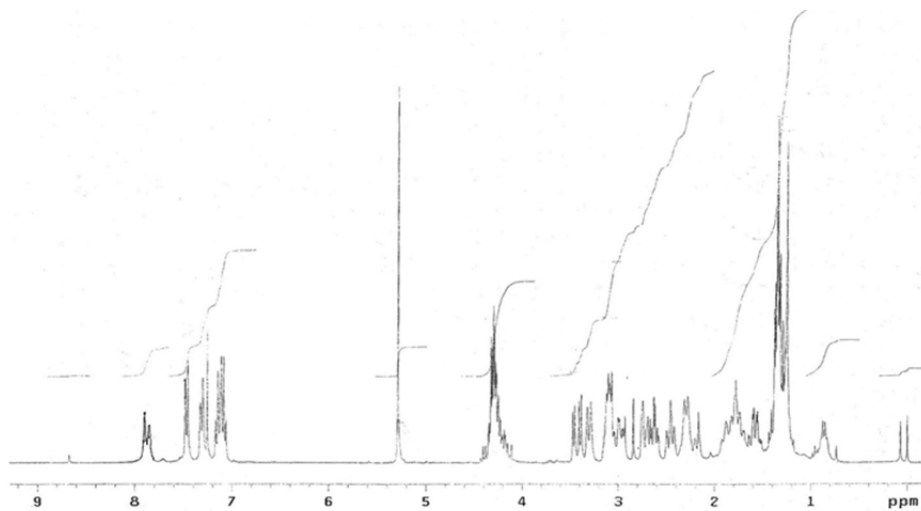


114

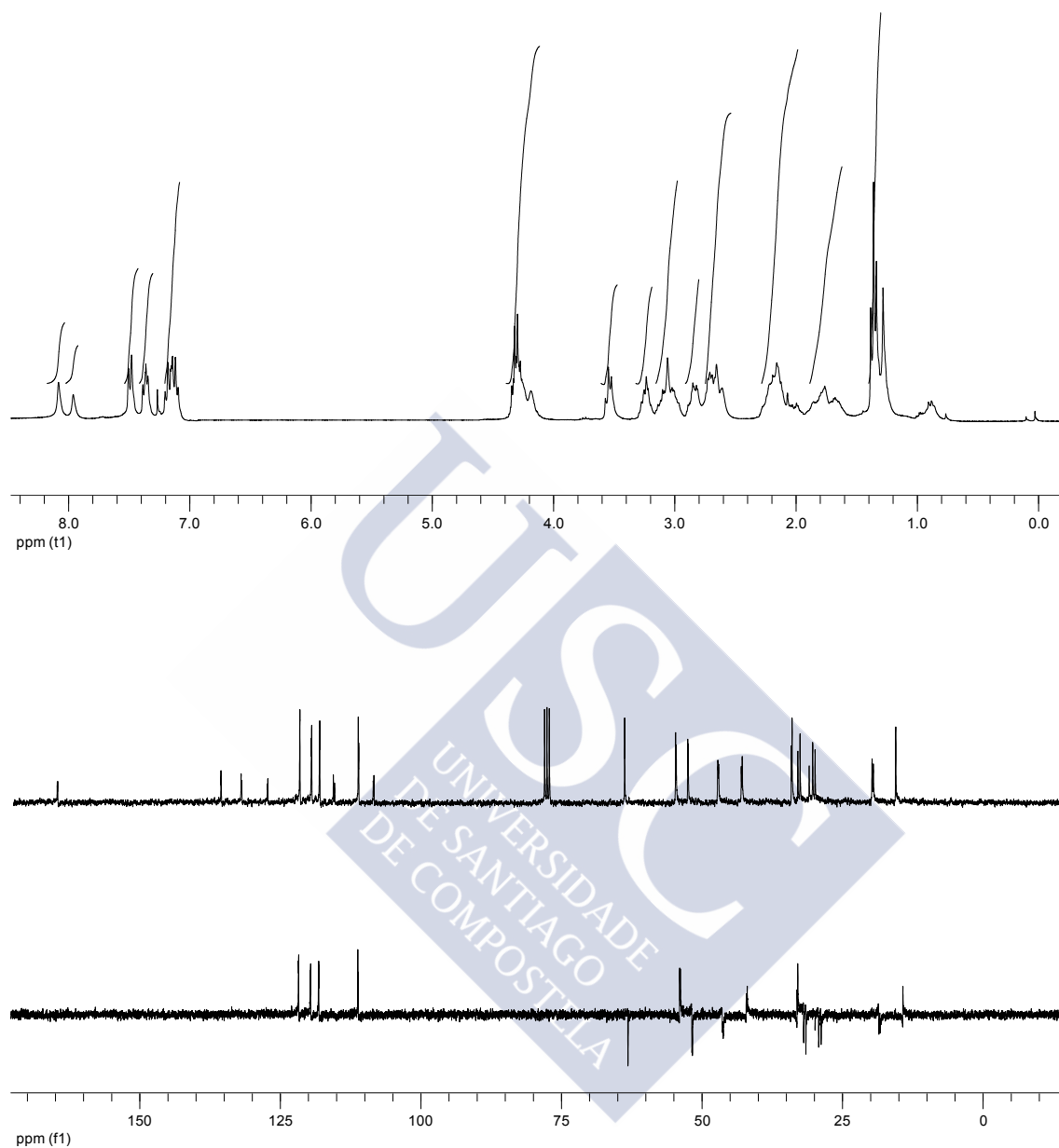


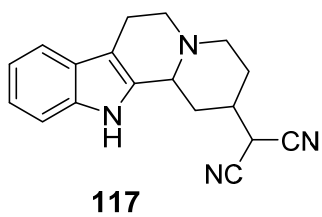


ISÓMEROS 1 y 2:



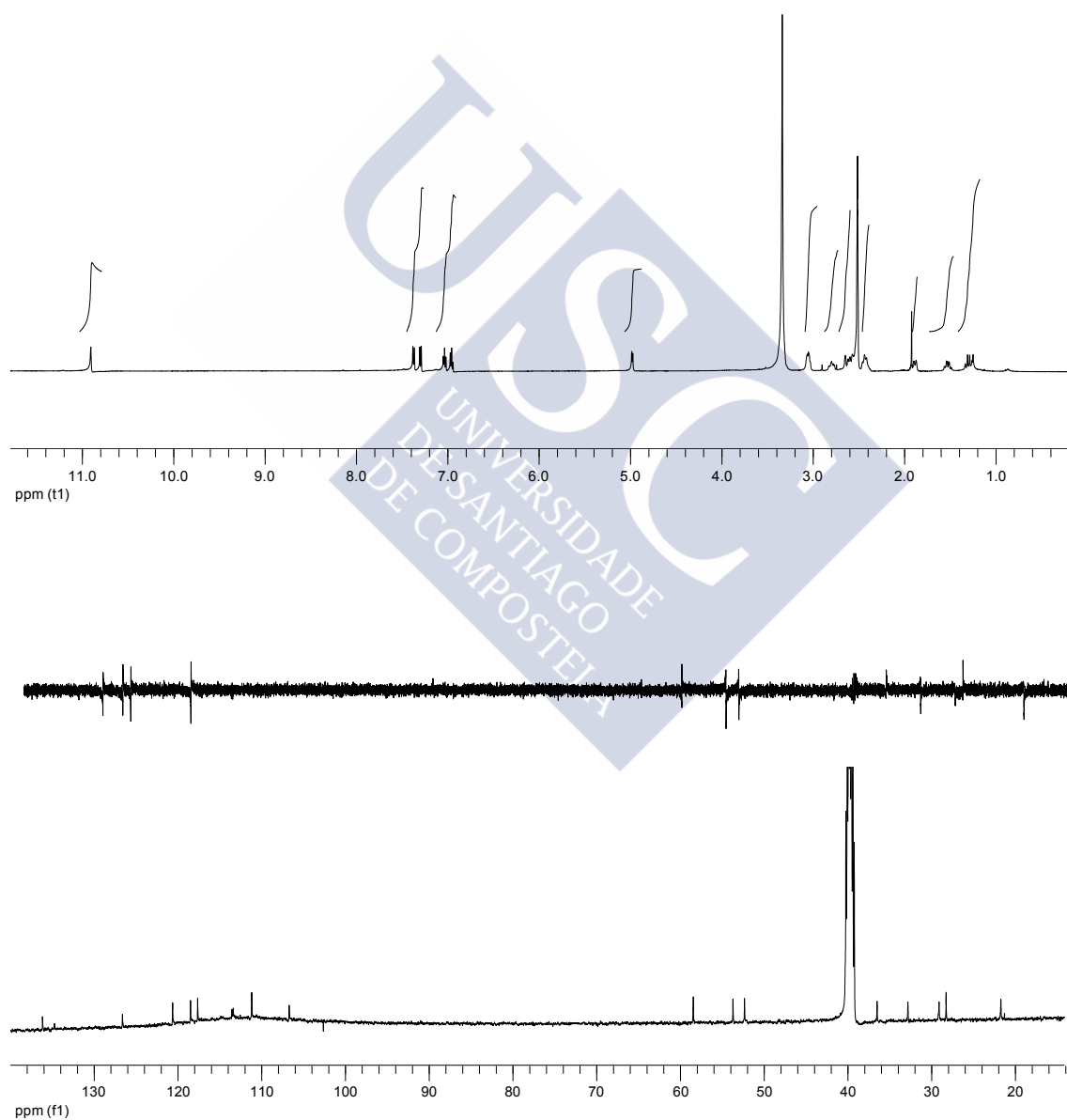
ISÓMEROS 3 y 4:



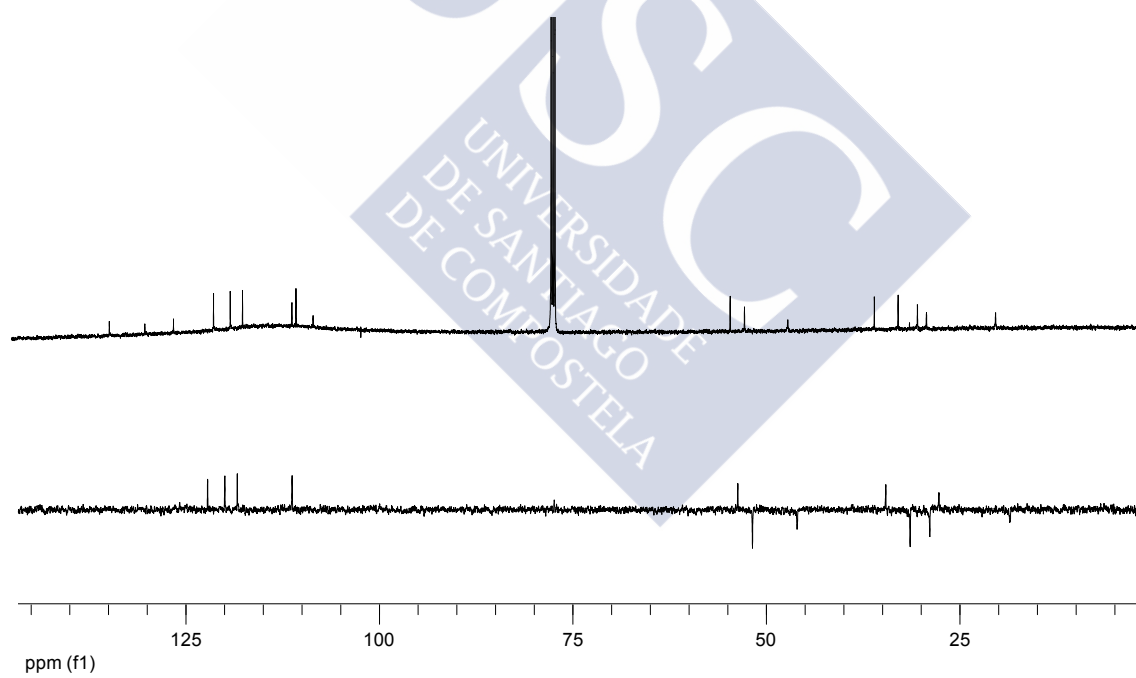
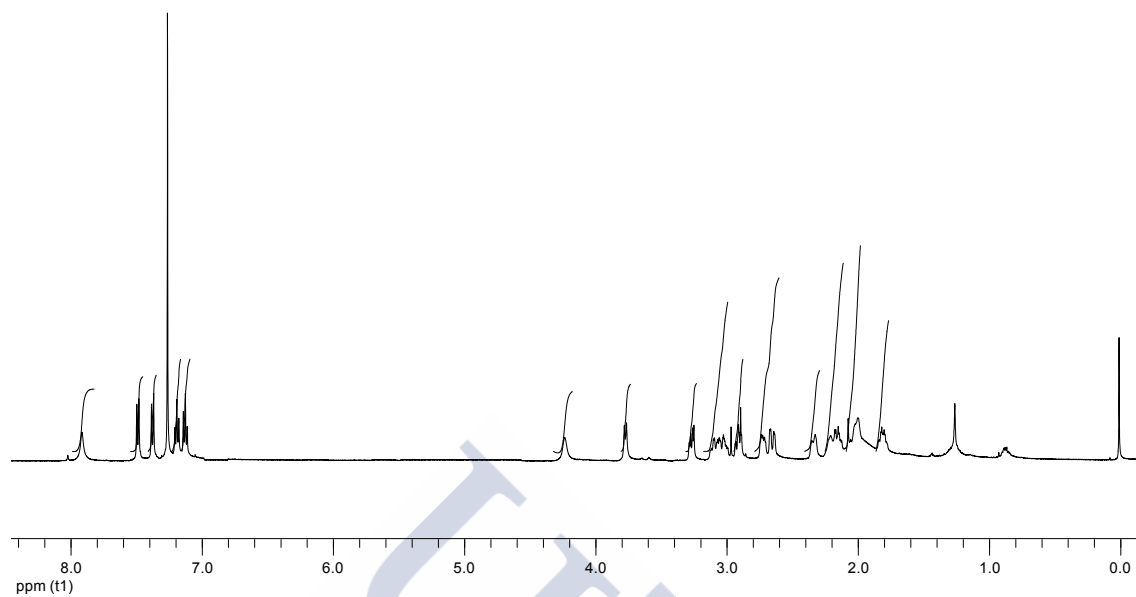


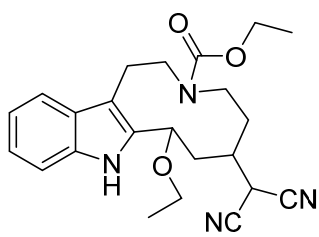
ISÓMERO 1:

A 300 K en DMSO:

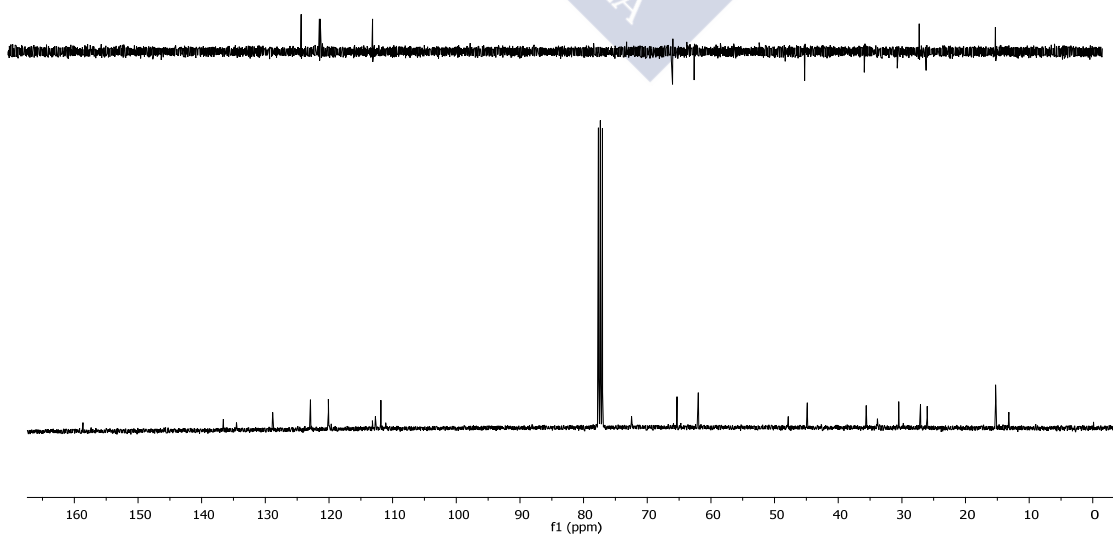
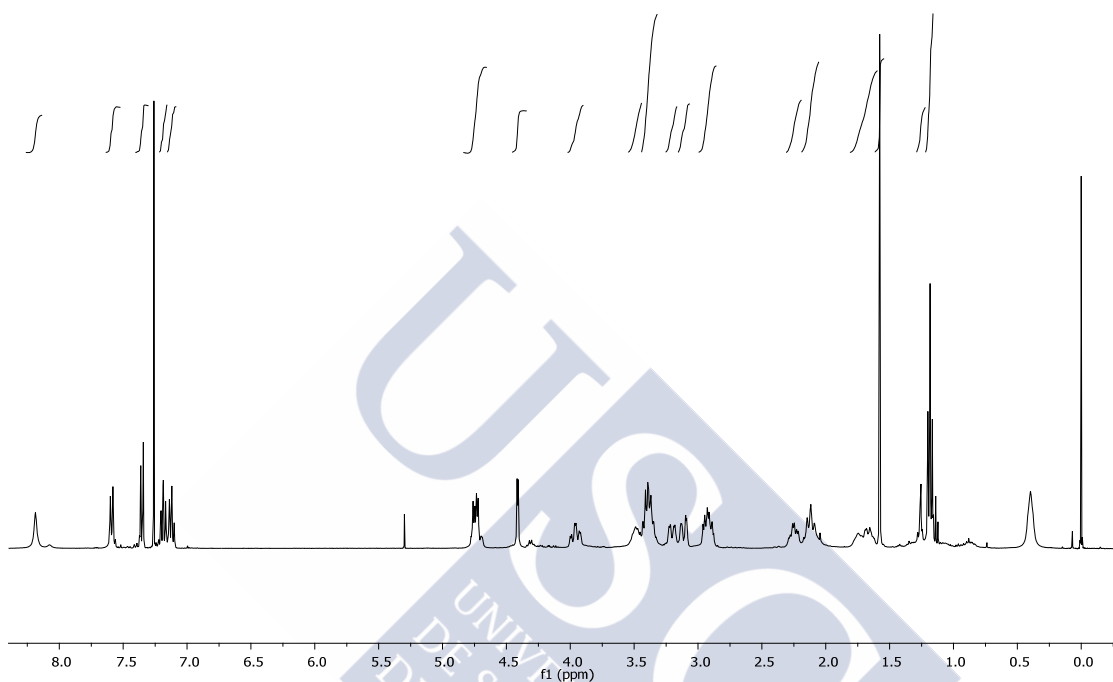


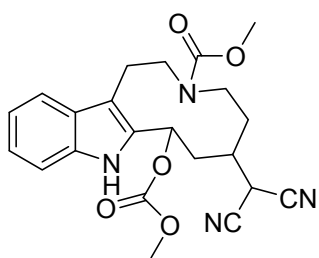
ISÓMERO 2:



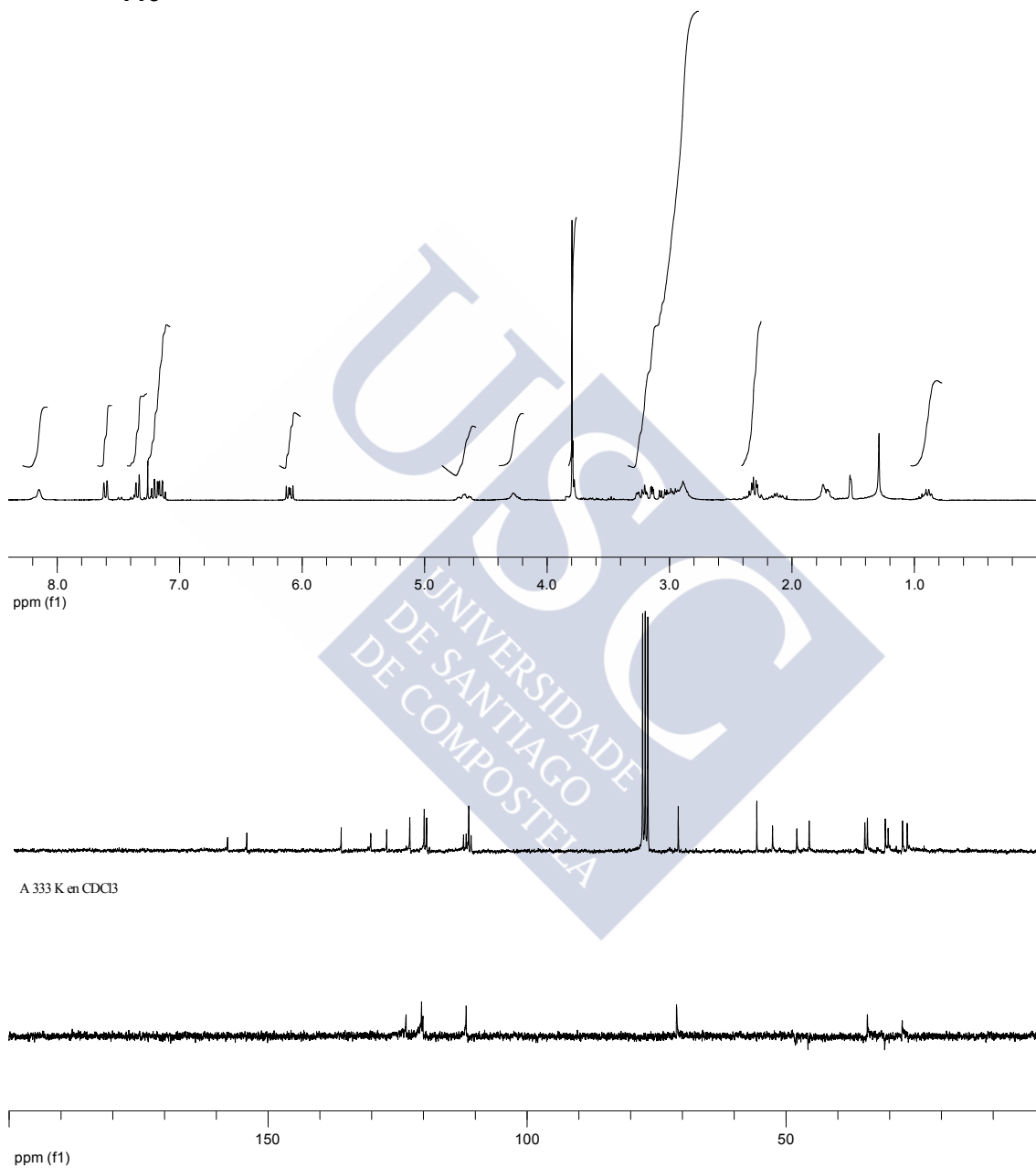


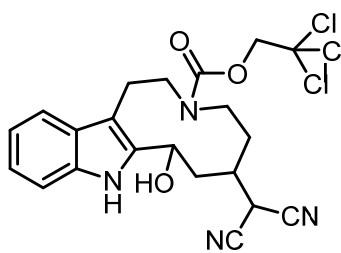
118



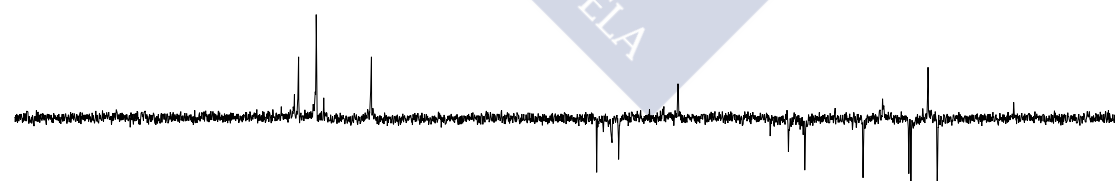
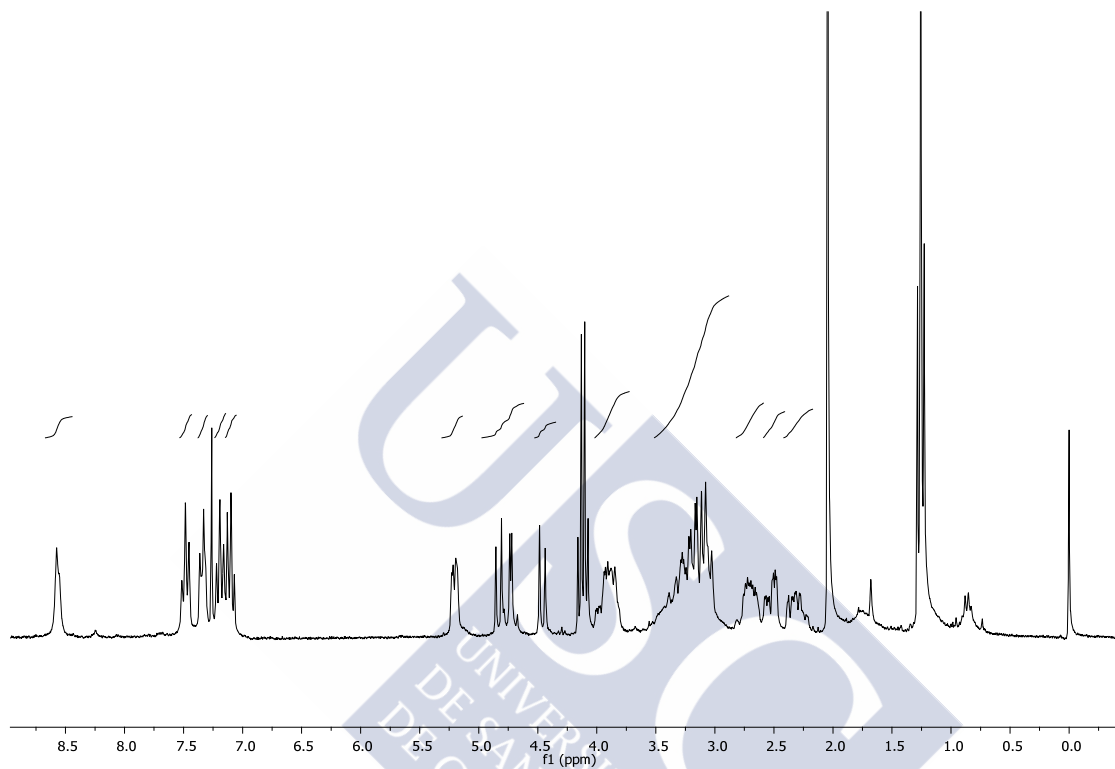


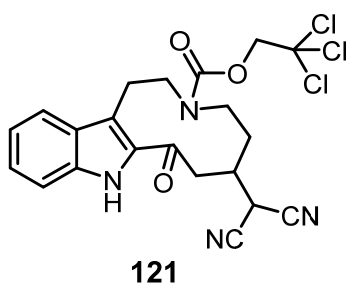
119



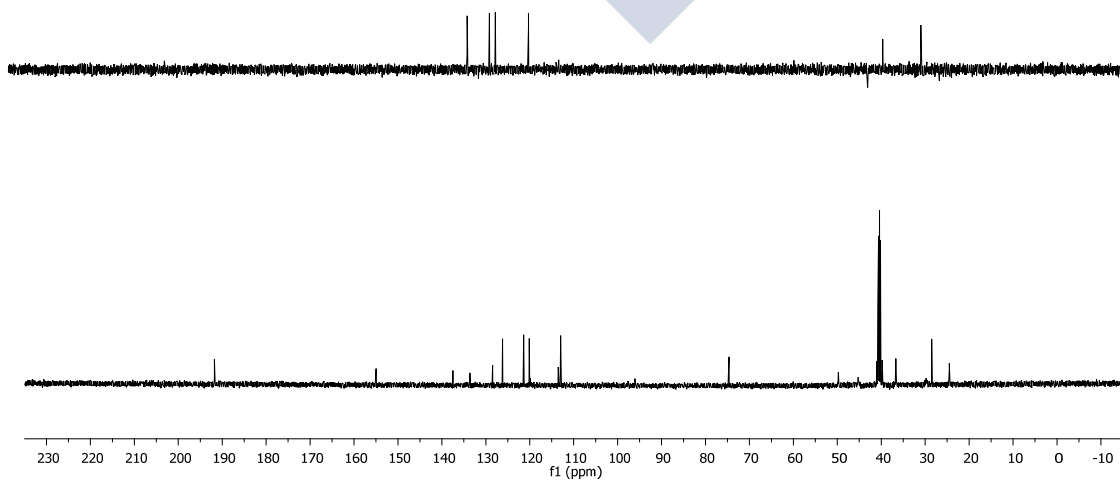
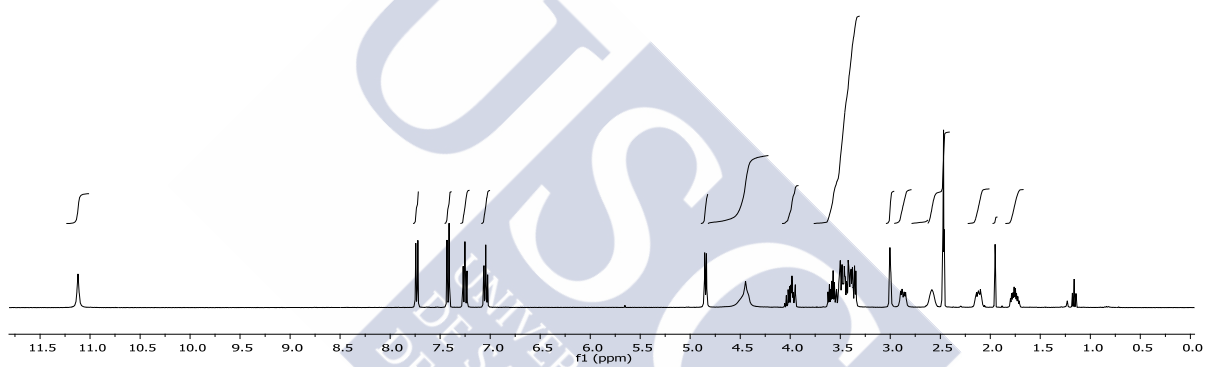


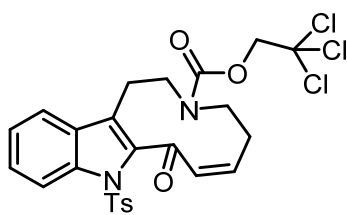
120



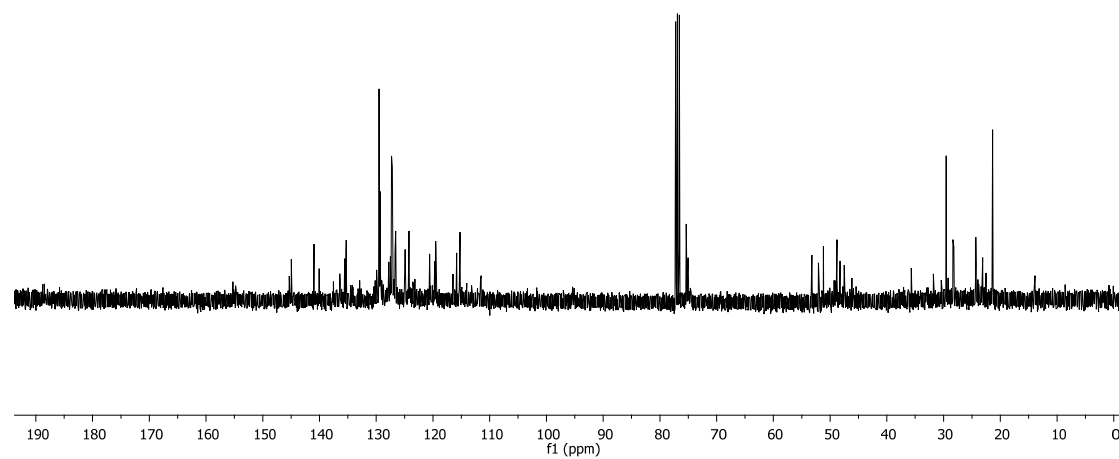
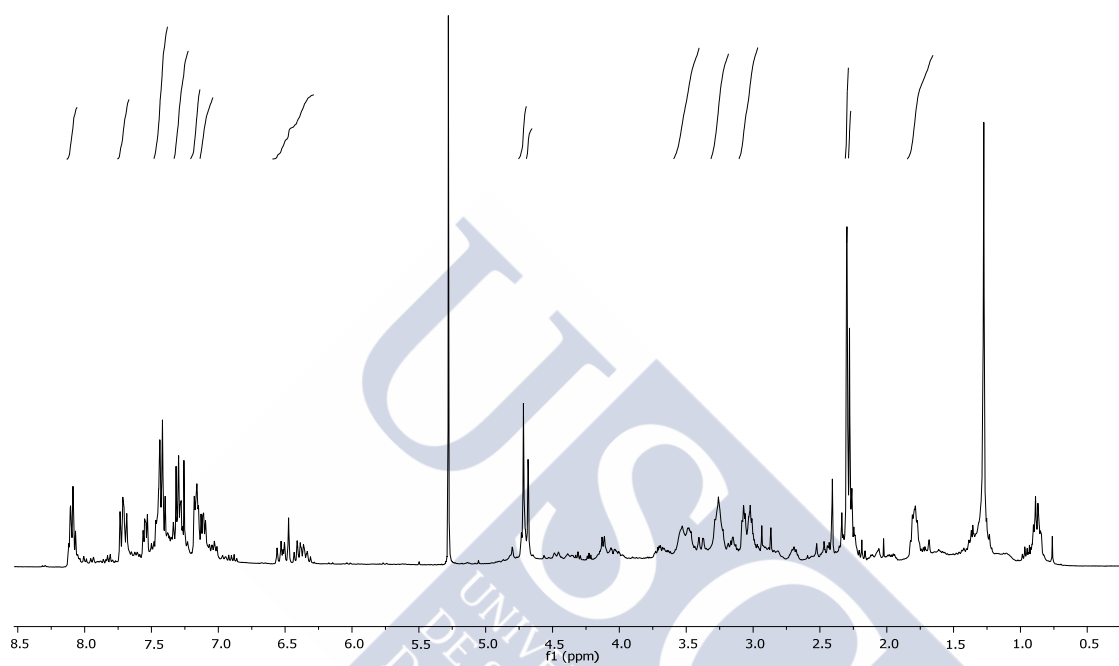


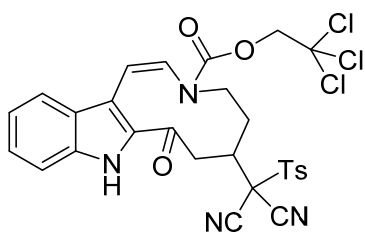
A 353 K en DMSO:





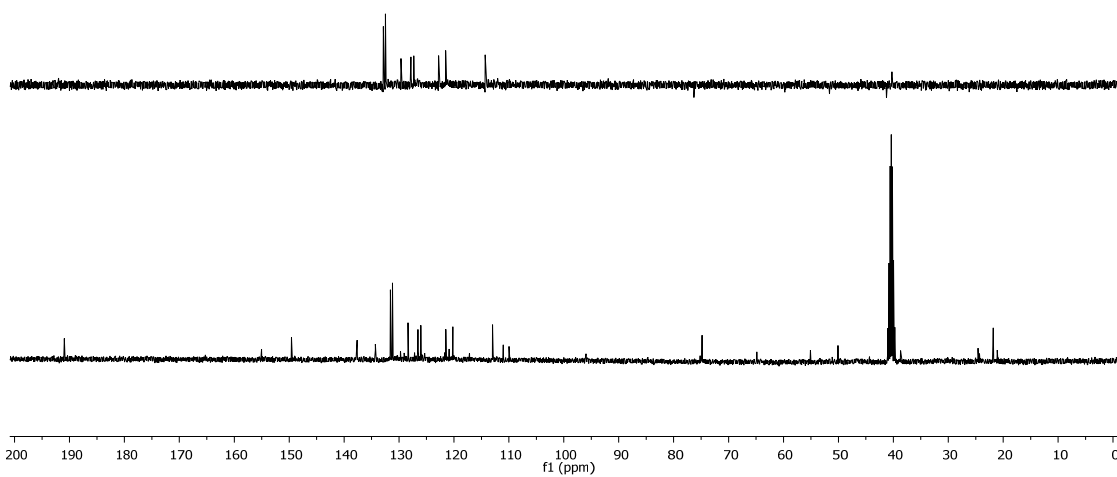
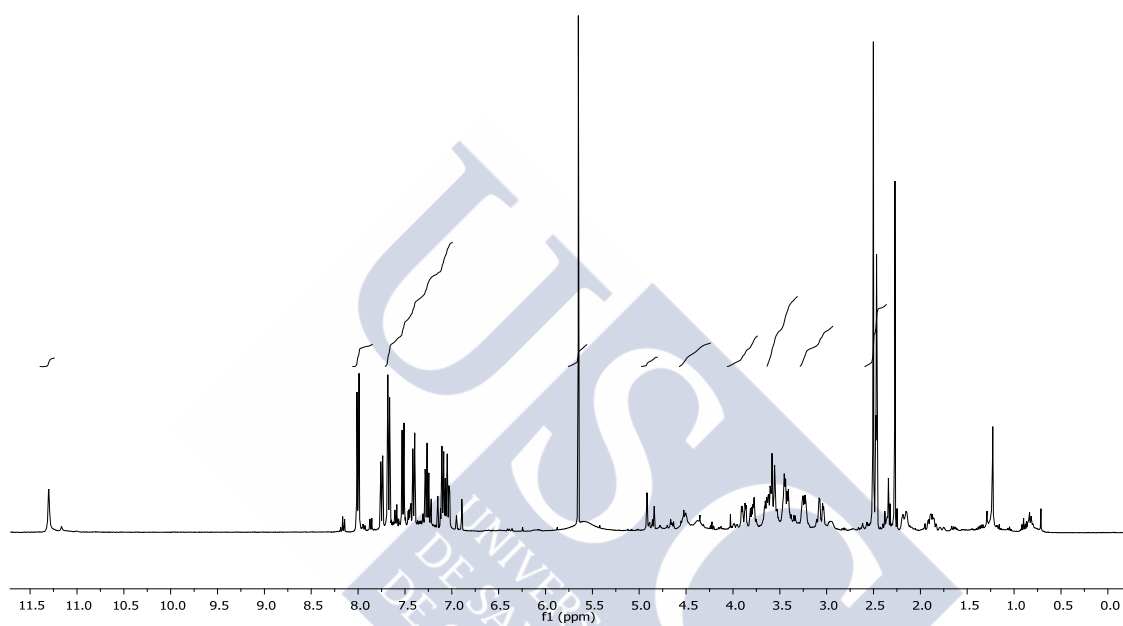
122

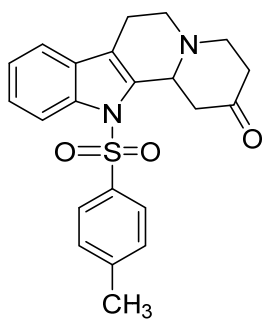




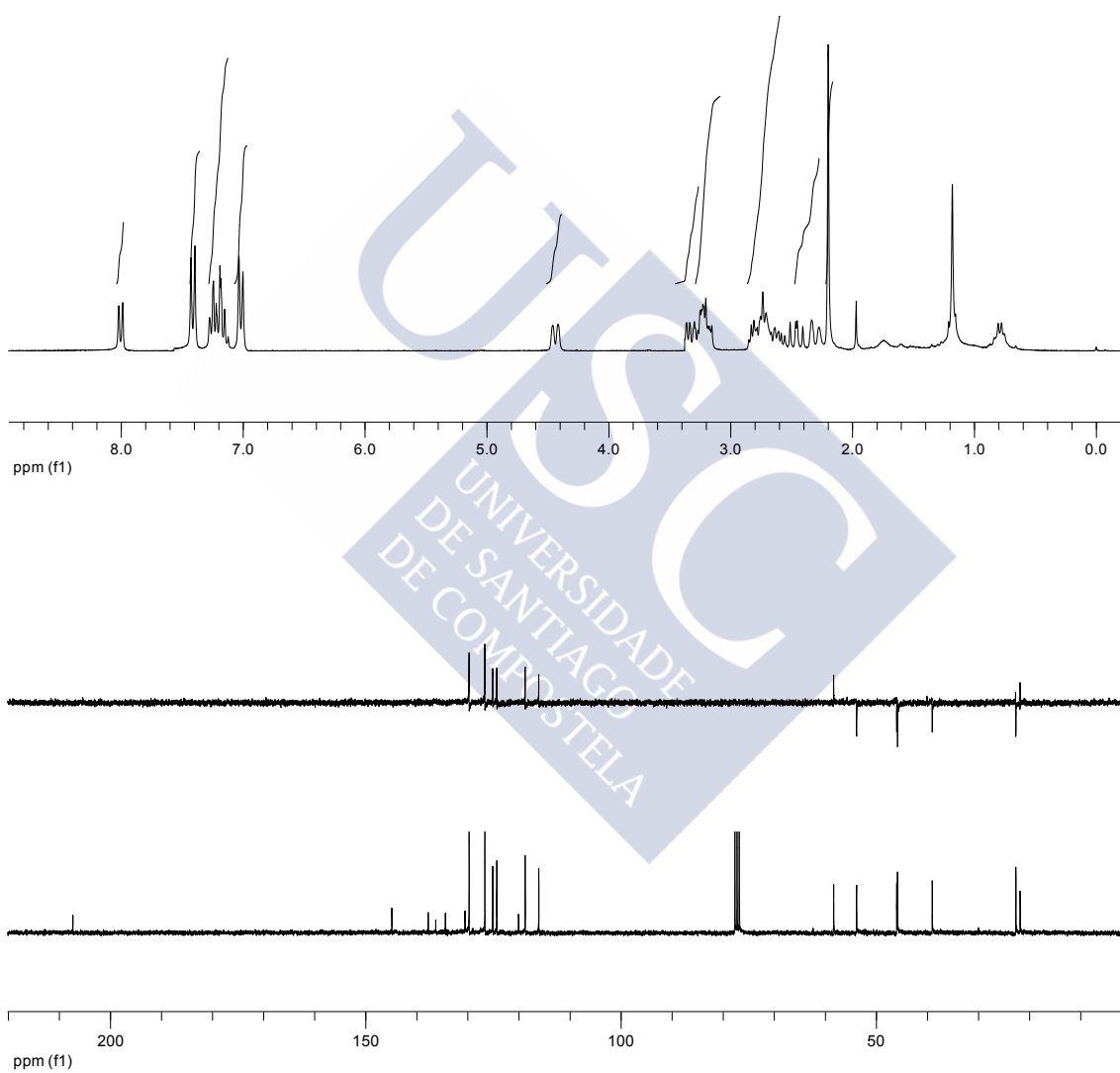
123

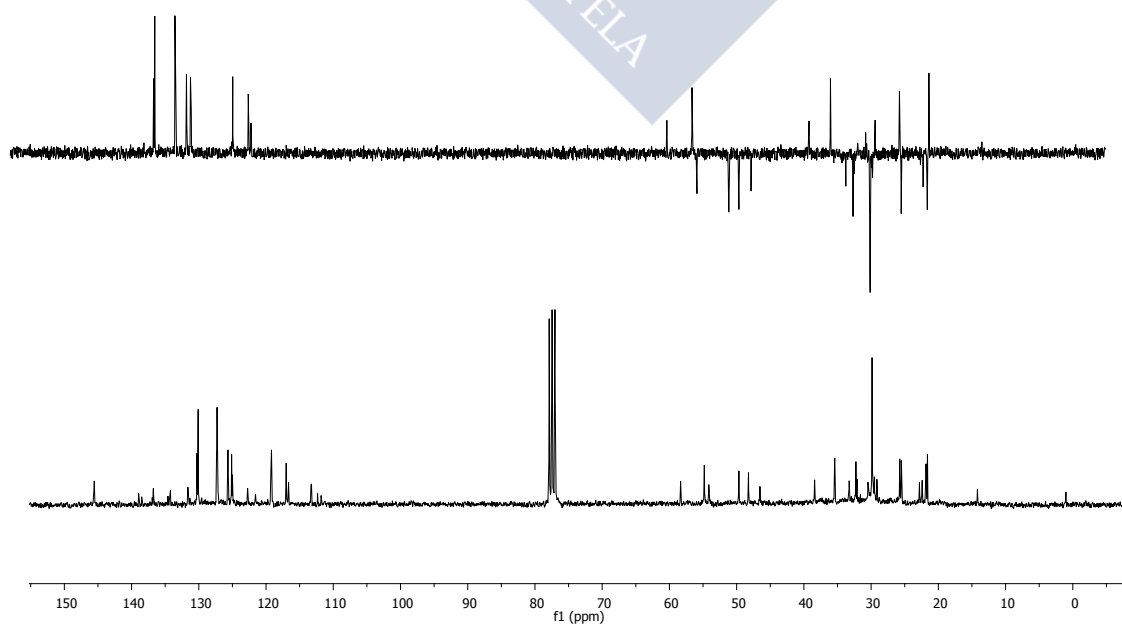
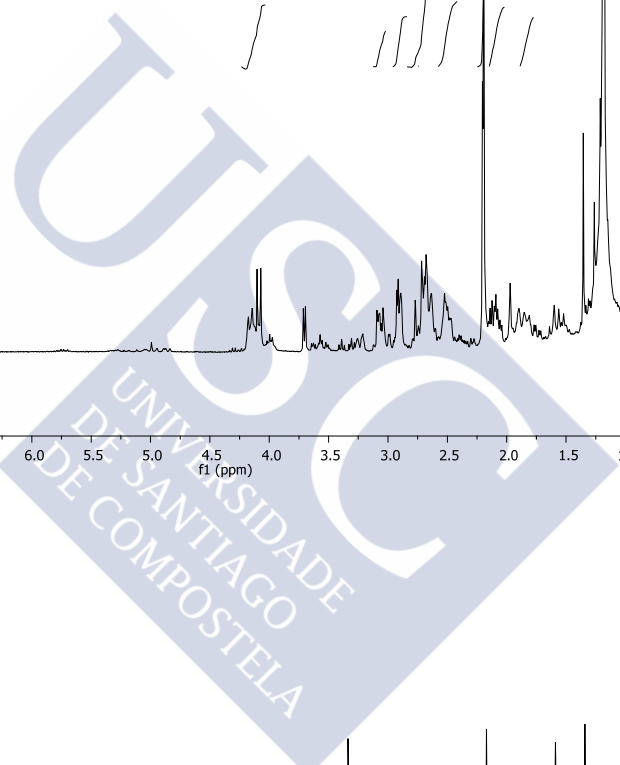
A 353 K en DMSO:

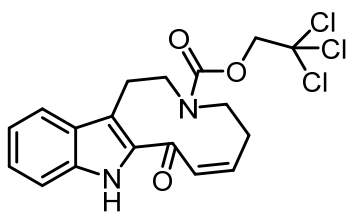




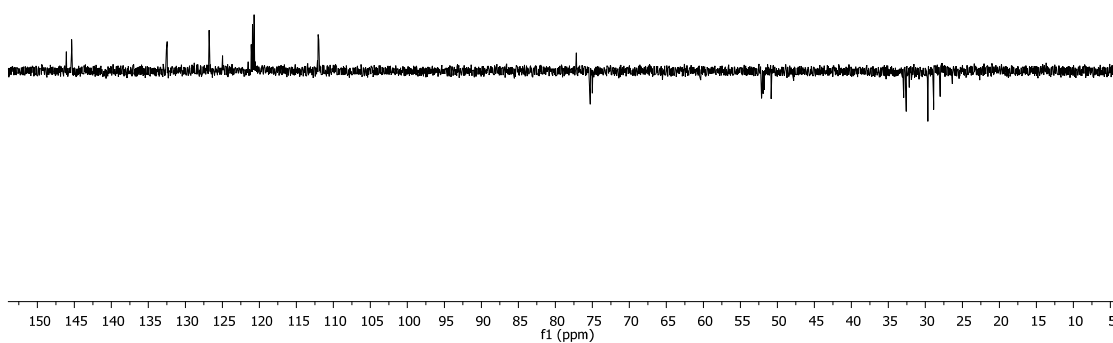
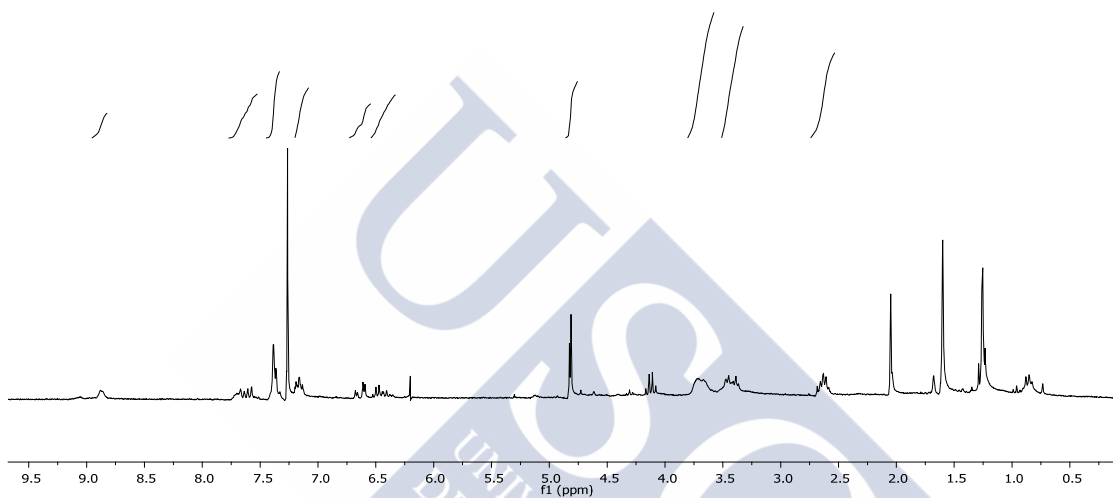
124

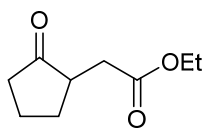




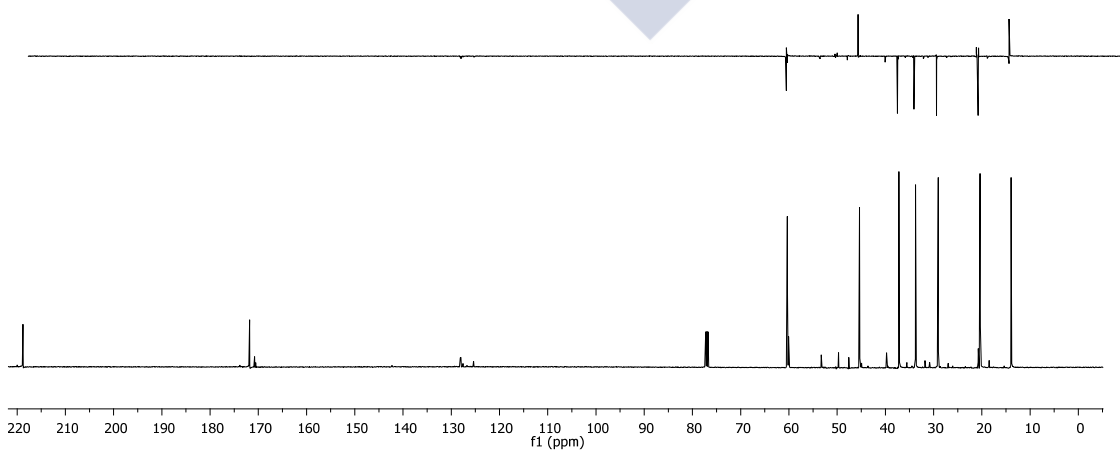
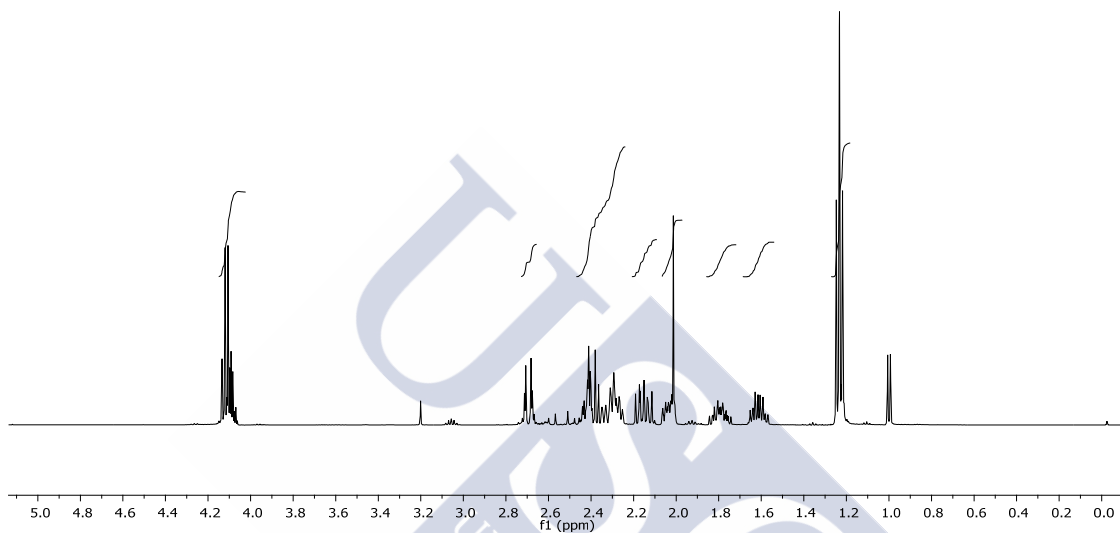


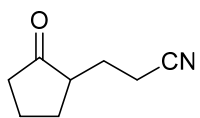
130



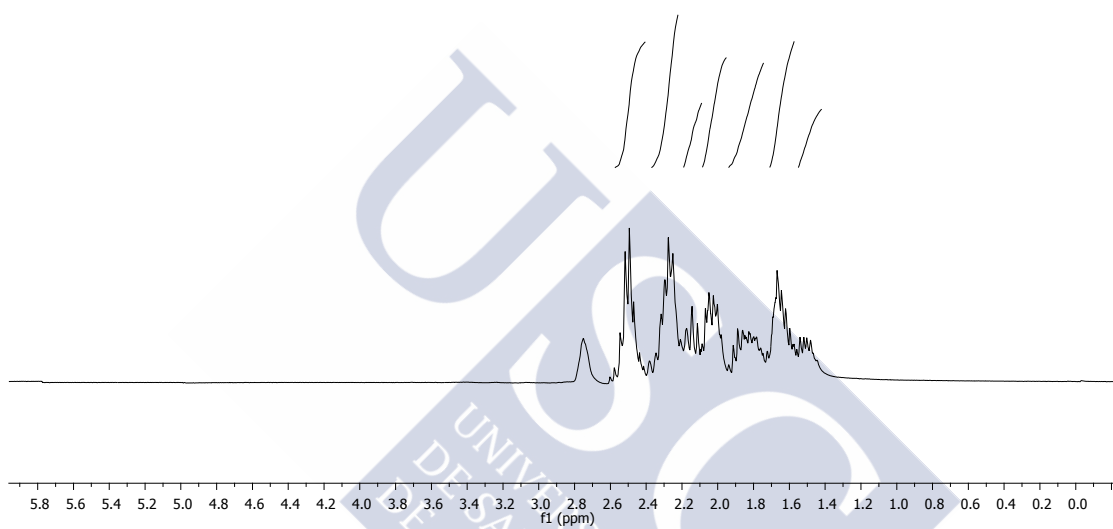


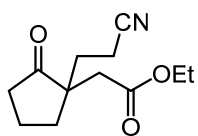
215



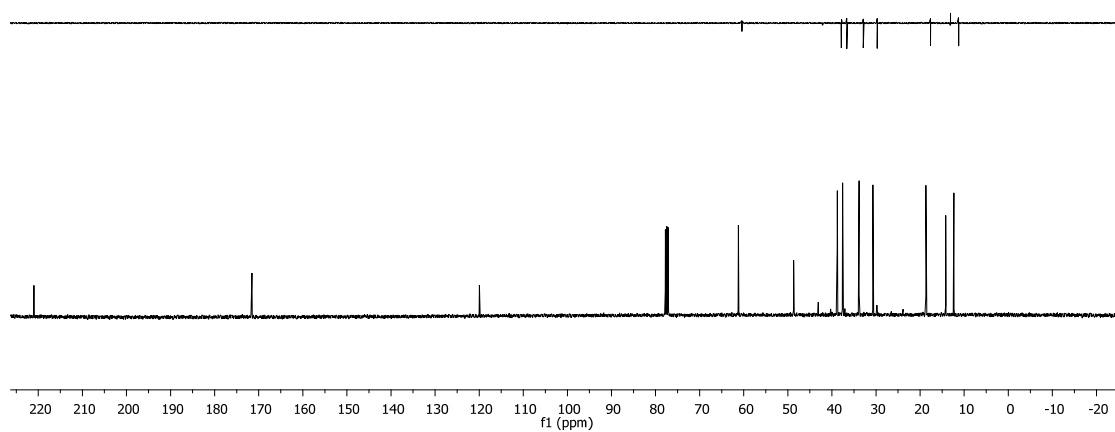
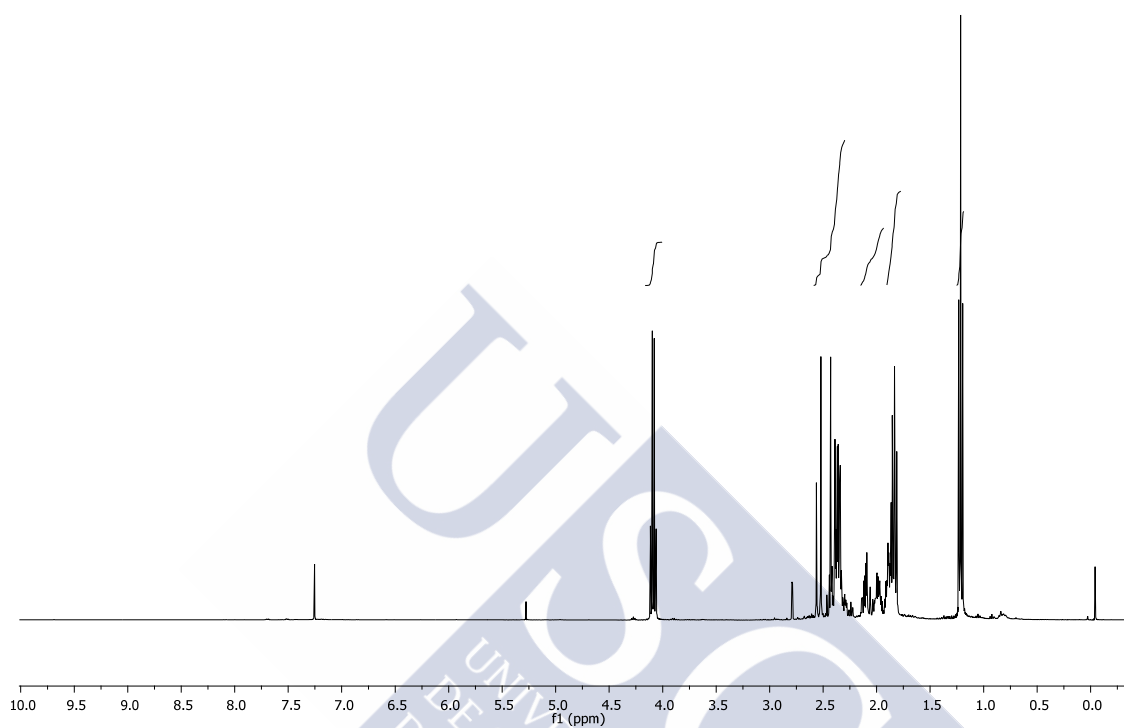


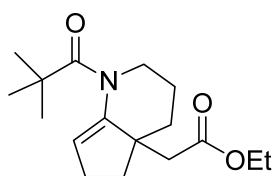
216



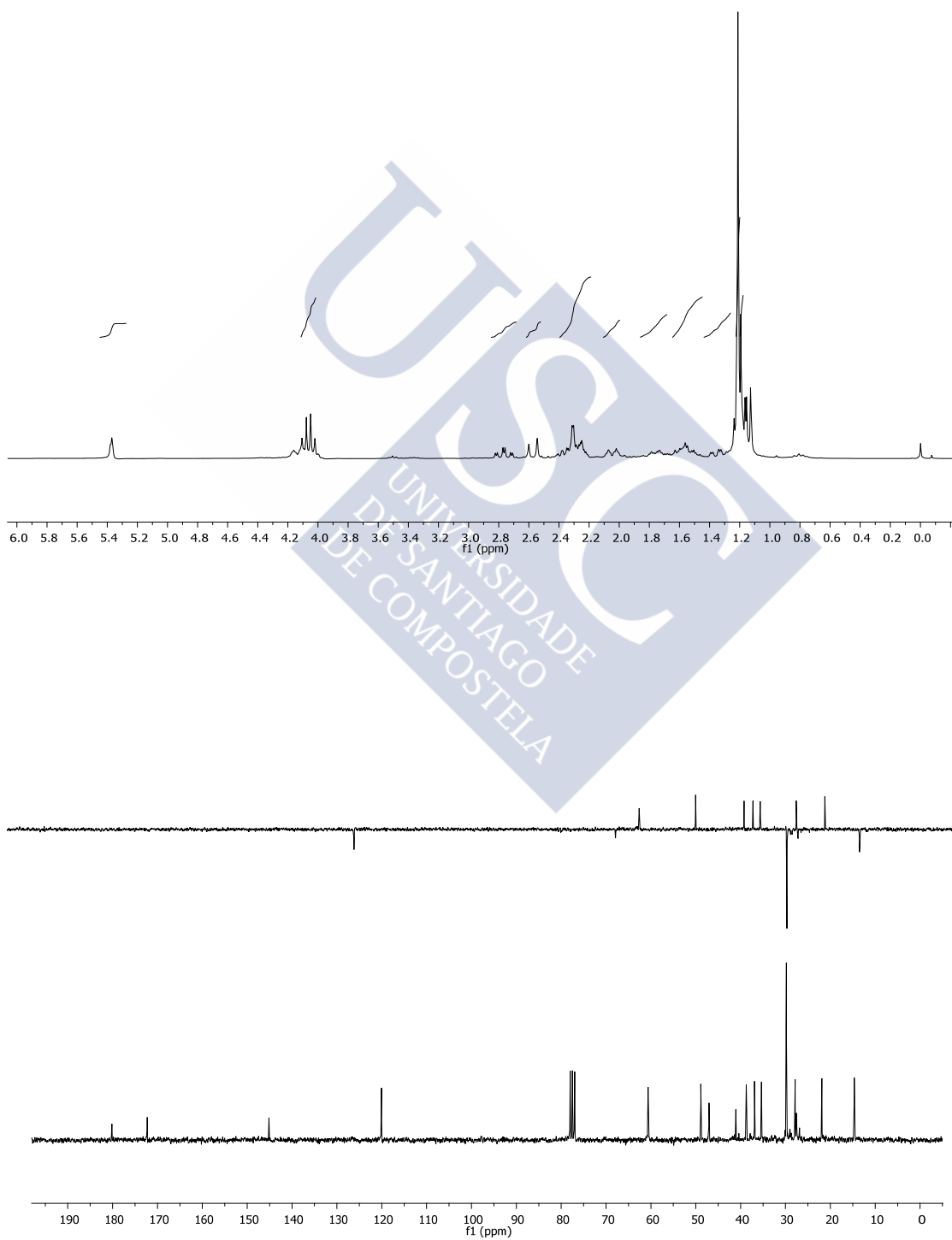


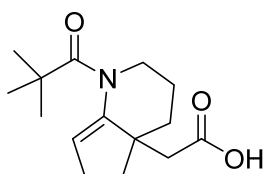
217



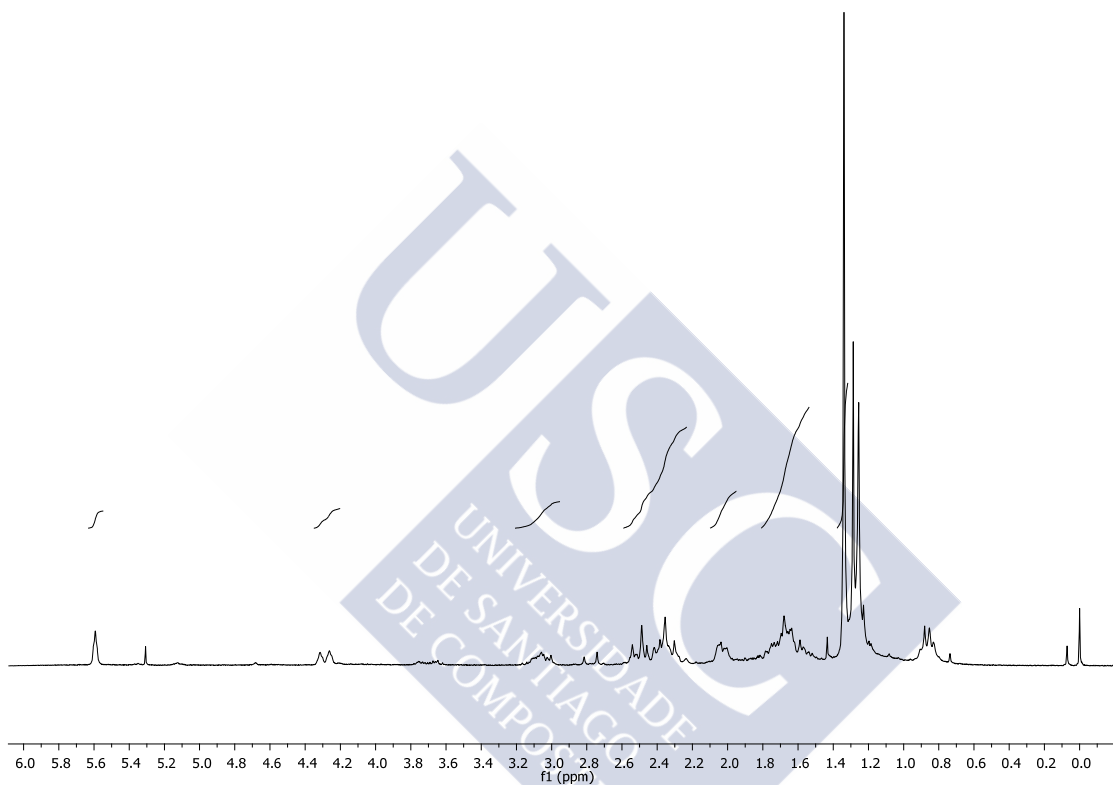


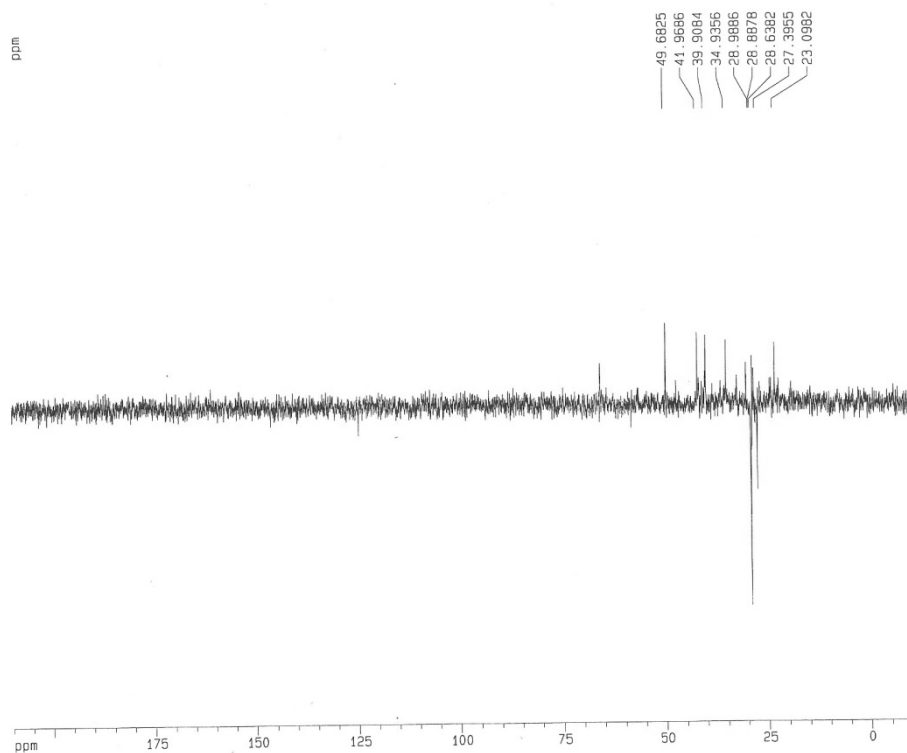
219





220





Current Data Parameters
NAME d0pe535
EXPNO 3
PROCNO 1

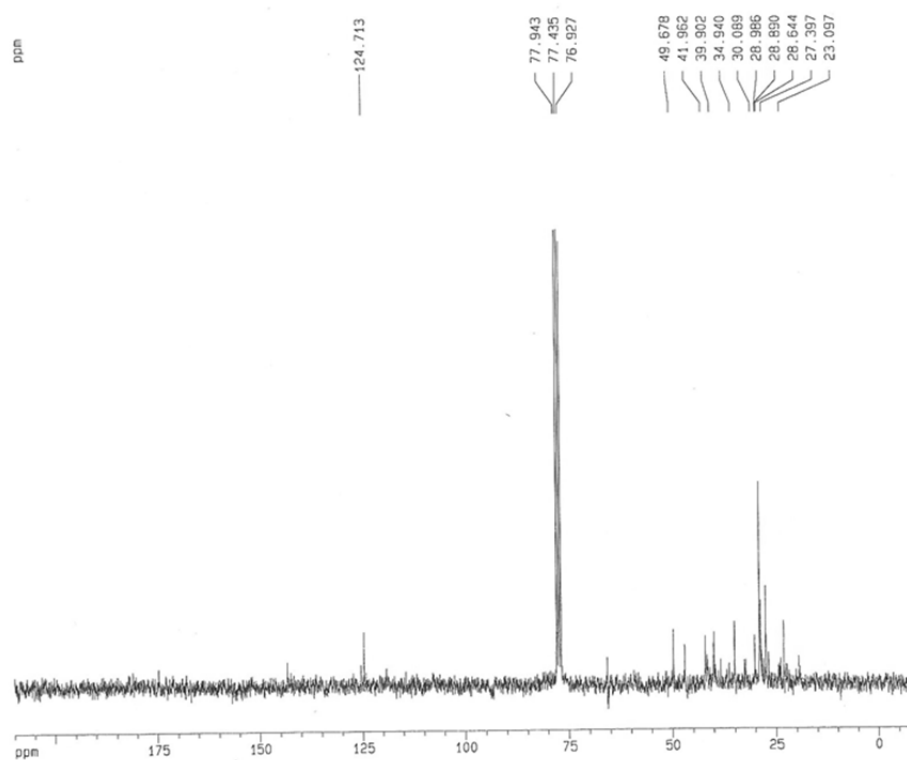
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20110804
Time 11:50
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13
PULPROG dept135
TD 65536
SOLVENT CDCl₃
NS 252
DS 0
SWH 18832.393 Hz
FIDRES 0.287360 Hz
AQ 1.7400308 sec
RG 16384
DW 26.550 usec
DE 10.50 usec
TE 300.0 K
D1 0.80000001 sec
D2 0.00357143 sec
D12 0.00002000 sec
DELTA 0.00001273 sec

----- CHANNEL f1 -----
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PL1 2.00 dB
SFO1 62.9015374 MHz

----- CHANNEL f2 -----
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
P3 9.75 usec
PL3 19.50 usec
PCPD2 100.00 usec
PL2 -6.00 dB
PL12 15.00 dB
SFO2 250.1310005 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 62.8952140 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 2.50 Hz
GB 0
PC 1.40

1D NMR plot parameters
CX 20.00 cm
F1P 210.000 ppm
F1 13208.00 Hz
F2P -10.000 ppm
F2 -628.95 Hz
PPMCM 11.00000 ppm/cm
HZCM 691.84735 Hz/cm



Current Data Parameters
NAME d0pe535
EXPNO 2
PROCNO 1

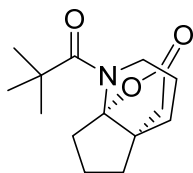
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20110804
Time 11:30
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl₃
NS 613
DS 0
SWH 18832.393 Hz
FIDRES 0.287360 Hz
AQ 1.7400308 sec
RG 8192
DW 26.550 usec
DE 10.50 usec
TE 300.0 K
D1 0.38000000 sec
D11 0.03000000 sec
D12 0.00002000 sec

----- CHANNEL f1 -----
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PL1 -2.00 dB
SFO1 62.9015374 MHz

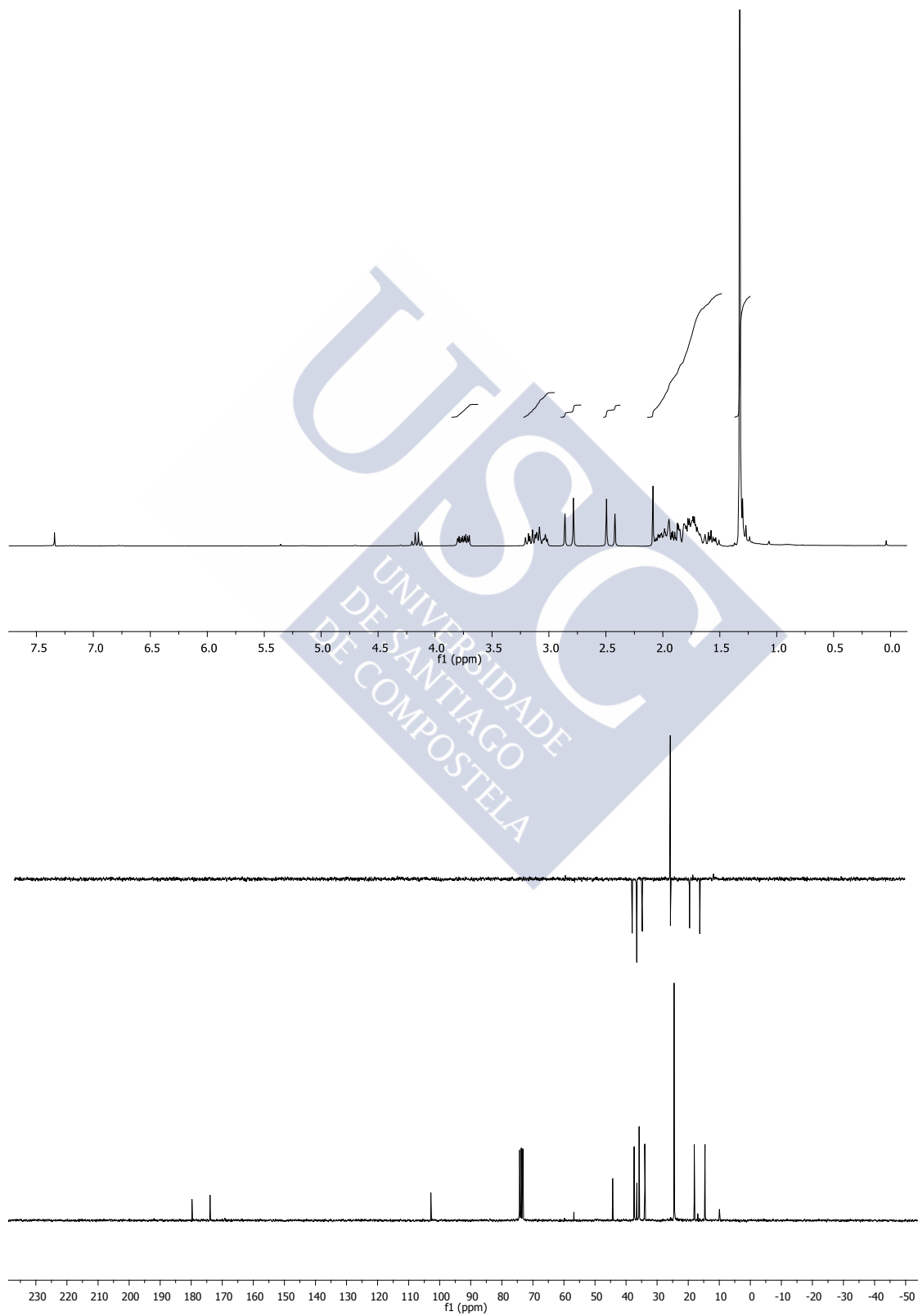
----- CHANNEL f2 -----
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 120.00 dB
PL12 15.00 dB
PL13 15.00 dB
SFO2 250.1310005 MHz

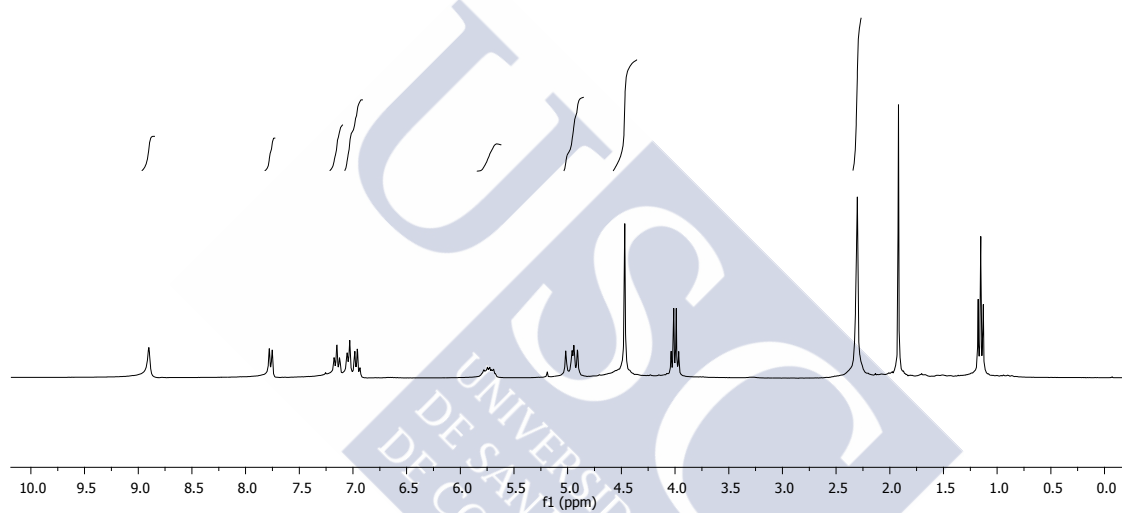
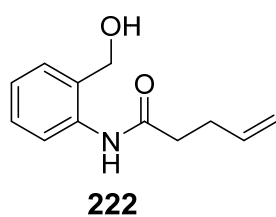
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 62.8952140 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 2.50 Hz
GB 0
PC 1.40

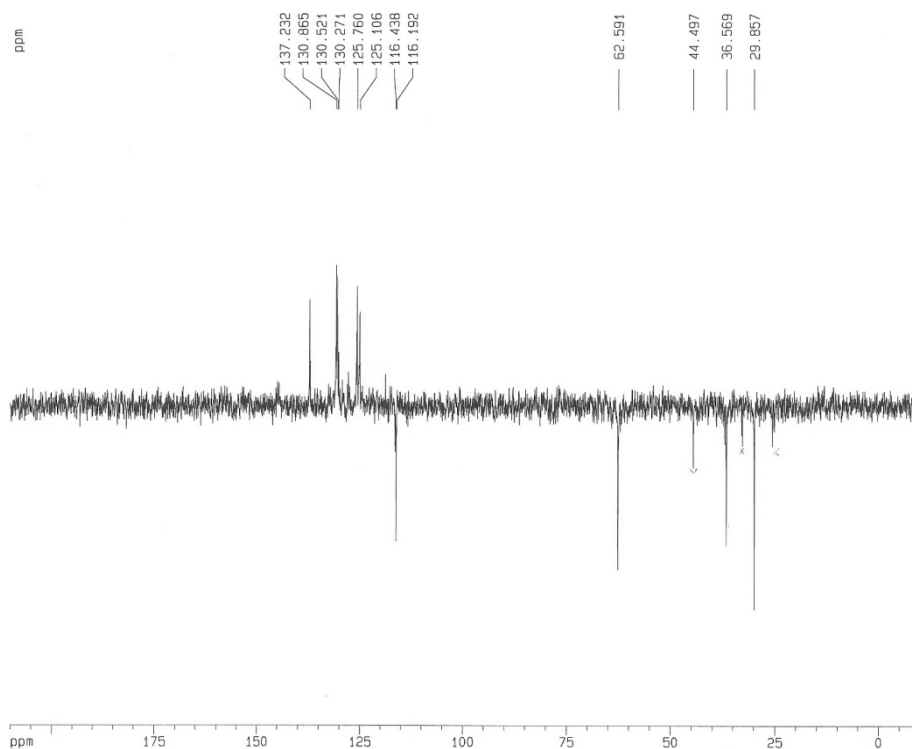
1D NMR plot parameters
CX 20.00 cm
F1P 210.000 ppm
F1 13208.00 Hz
F2P -10.000 ppm
F2 -628.95 Hz
PPMCM 11.00000 ppm/cm
HZCM 691.84735 Hz/cm



221







Current Data Parameters
NAME dd11d56-cru
EXPNO 2
PROCNO 1

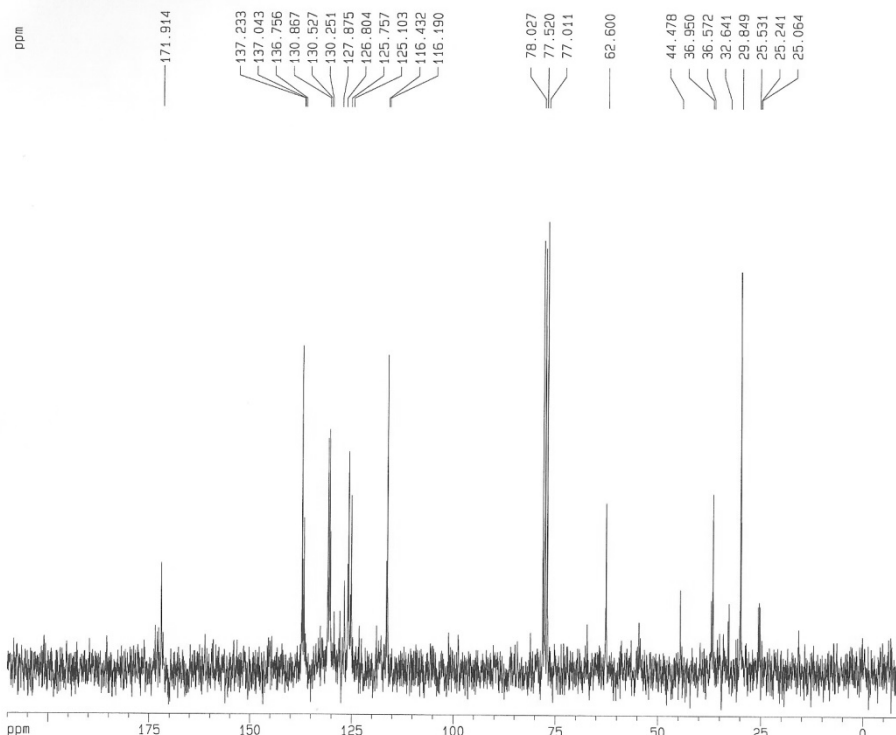
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20070131
Time 11:11
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 96
DS 0
SWH 18832.393 Hz
FIDRES 0.287360 Hz
AQ 1.7400308 sec
RG 16384
DM 26.550 usec
DE 10.50 usec
TE 300.0 K
D1 0.80000001 sec
D2 0.00357143 sec
D12 0.00002000 sec
DELTA 0.00001273 sec

***** CHANNEL f1 *****
NUC1 13C
P1 10.00 usec
P2 20.00 usec
PL1 -2.00 dB
SF01 62.9015374 MHz

***** CHANNEL f2 *****
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
P3 9.75 usec
P4 19.50 usec
PCPD2 100.00 usec
PL2 -8.00 dB
PL12 15.00 dB
SF02 250.1310005 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 62.8952140 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 2.50 Hz
GB 0
PC 1.40

1D NMR plot parameters
CX 20.00 cm
F1P 210.000 ppm
F1 13208.00 Hz
F2P -10.000 ppm
F2 -628.95 Hz
PPMCM 11.00000 ppm/cm
HZCM 691.84735 Hz/cm



Current Data Parameters
NAME dd11d56-cru
EXPNO 3
PROCNO 1

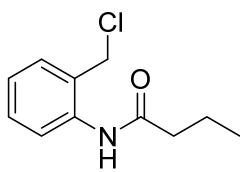
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20070131
Time 11:17
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 97
DS 0
SWH 18832.393 Hz
FIDRES 0.287360 Hz
AQ 1.7400308 sec
RG 8192
DM 26.550 usec
DE 10.50 usec
TE 300.0 K
D1 0.38000000 sec
D11 0.03000000 sec
D12 0.00002000 sec

***** CHANNEL f1 *****
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PL1 -2.00 dB
SF01 62.9015374 MHz

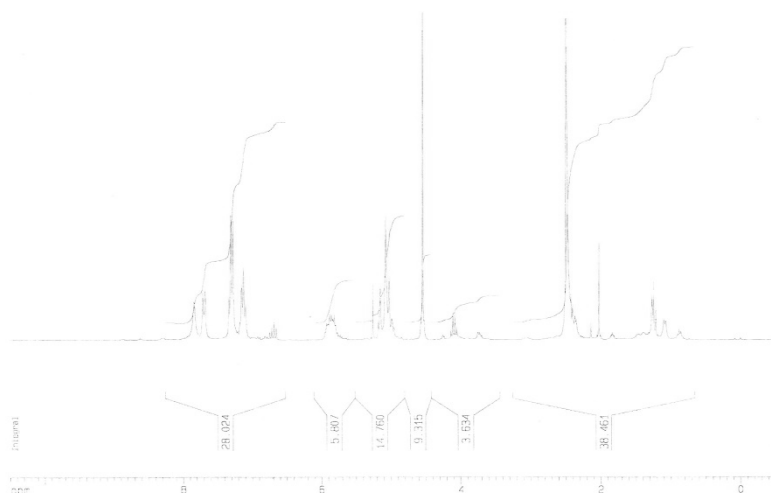
***** CHANNEL f2 *****
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 120.00 dB
PL12 15.00 dB
PL13 15.00 dB
SF02 250.1310005 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 62.8952140 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 2.50 Hz
GB 0
PC 1.40

1D NMR plot parameters
CX 20.00 cm
F1P 210.000 ppm
F1 13208.00 Hz
F2P -10.000 ppm
F2 -628.95 Hz
PPMCM 11.00000 ppm/cm
HZCM 691.84735 Hz/cm



223



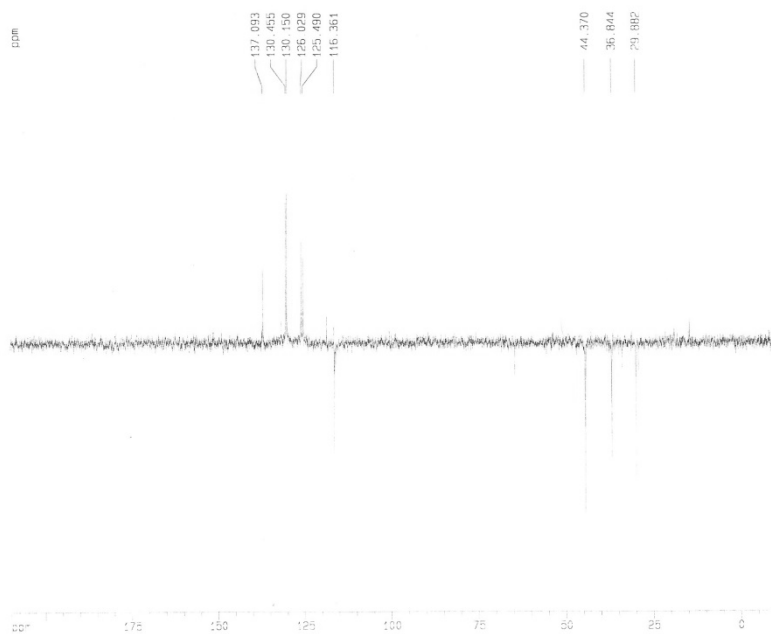
Current Data Parameters
NAME: test188-6
EXPNO: 1
PROCNO: 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_: 20061130
Time: 17:21
INSTRUM: spect
PROBHD: 5 mm Dual 13
PULPROG: zgpg30
TD: 65536
SOLVENT: CDCl₃
NS: 10
DS: 0
SWH: 4435.403 Hz
FIDRES: 0.137919 Hz
AQ: 3.6458915 sec
RG: 57
OW: 111.200 usec
SC: 10.00 usec
TE: 300.2 K
D1: 1.50000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1: 13
P1: 9.75 usec
PL1: 0.00 dB
PR1: 250.131588 MHz

F2 - Processing Parameters
SI: 32768
SF: 250.130062 MHz
AQR: 0
SSB: 0
LB: 0.30 Hz
GB: 0
PC: 1.00

1D NMR P101 Parameters
CX: 20.00 cm
FIR: 10.500 dB
P1: 20.00 usec
PR: 10.000 dB
F2: 189.07 Hz
P1PCW: 0.00000000 sec
F2CM: 137.3730 Hz/cm



Current Data Parameters
NAME: test188-6
EXPNO: 1
PROCNO: 1

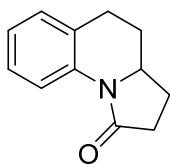
F2 - Acquisition Parameters
Date_: 20061130
Time: 21:00
INSTRUM: spect
PROBHD: 5 mm Dual 13
PULPROG: zgpg30
TD: 65536
SOLVENT: CDCl₃
NS: 10
DS: 0
SWH: 19937.383 Hz
FIDRES: 0.287850 Hz
AQ: 1.7400308 sec
RG: 6192
OW: 28.100 usec
SC: 10.00 usec
TE: 300.2 K
D1: 0.80000001 sec
D2: 0.00000000 sec
D12: 0.00000000 sec
D13: 0.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1: 13
P1: 10.00 usec
PL1: 0.00 dB
PR1: 62.5215374 MHz

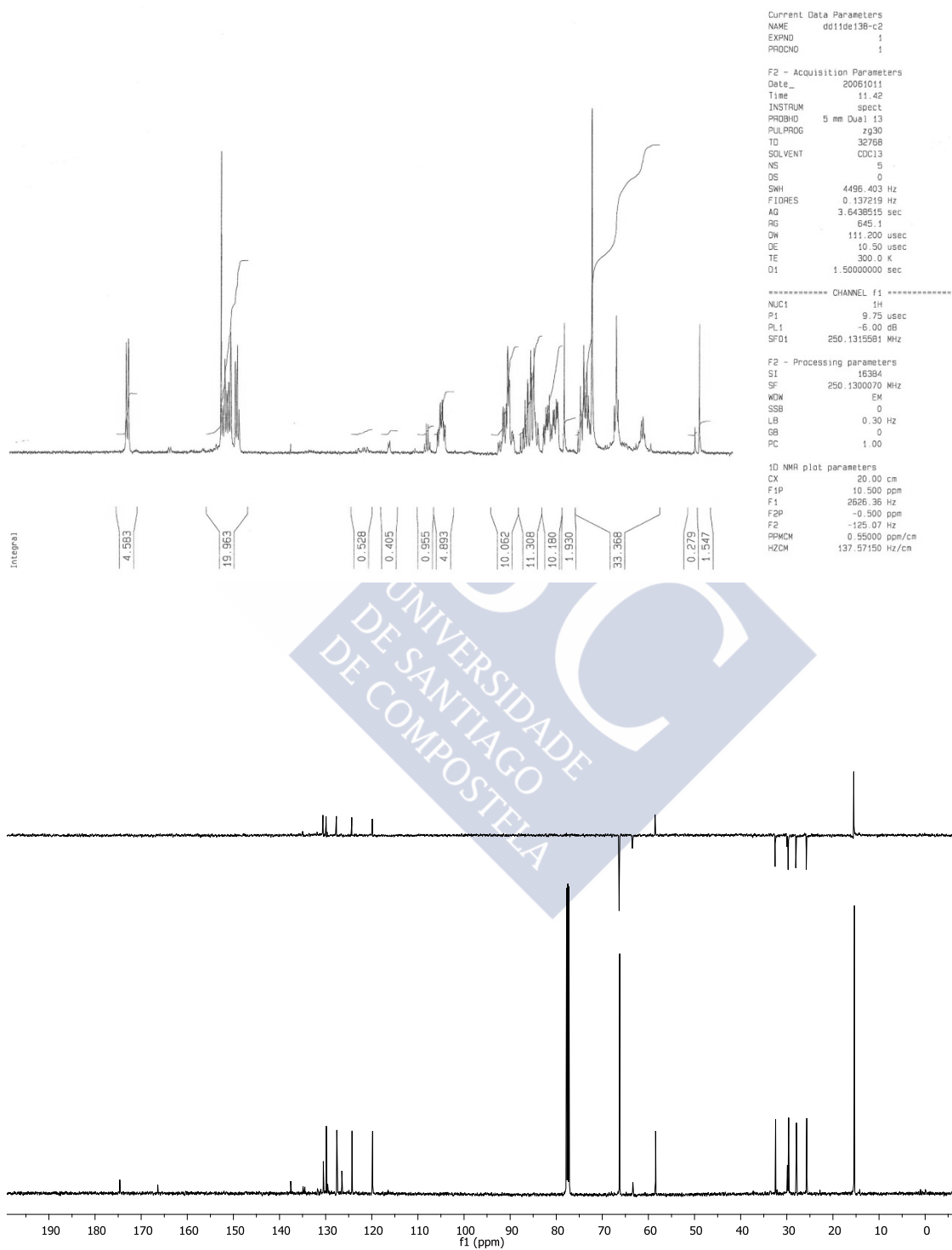
===== CHANNEL f2 =====
NUC2: 13
P2: 9.75 usec
PL2: 0.00 dB
PR2: 100.625 MHz
F2: 125.761 MHz
P12: 10.00 usec
P13: 10.00 usec
P23: 250.131000 MHz

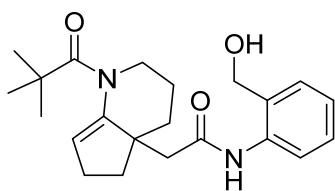
F2 - Processing Parameters
SI: 32768
SF: 62.5215374 MHz
AQR: 0
SSB: 0
LB: 0.30 Hz
GB: 0
PC: 1.40

1D NMR P101 Parameters
CX: 20.00 cm
FIR: 210.000 dB
P1: 130.00 usec
PR: 10.000 dB
F2: 189.07 Hz
P1PCW: 11.00000000 sec
F2CM: 62.5215374 Hz/cm



224





225

